

**ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

**A. CZERNY · F. KRAUS · L. LANGSTEIN · O. MINKOWSKI
FR. MÜLLER · H. SAHLI · A. SCHITTENHELM**

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN
BERLIN

A. SCHITTENHELM
KIEL

SECHSUNDDREISSIGSTER BAND

MIT 184 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1929

ISBN-13:978-3-642-88795-6 e-ISBN-13:978-3-642-90650-3
DOI: 10.1007/978-3-642-90650-3

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1929 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1929

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Bernhardt, Privatdozent Dr. H., Zum Problem der Fettleibigkeit. (Zugleich ein Beitrag zur Frage des sogenannten „Grundumsatzes“.)	1
II. Gottschalk, Dr. A., Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit	56
III. Boekelman, Dr. A. J., Das Ösophagogramm des normalen Herzens. Mit 22 Abbildungen	91
IV. Goebel, Professor Dr. F., Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen	126
V. Kylin, Dr. E., Pathologie und Klinik der sogenannten akuten diffusen Glomerulonephritis. Mit 13 Abbildungen	153
VI. Mayerhofer, Professor Dr. E., Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929	241
VII. de Rudder, Privatdozent Dr. B., „Luftkörperwechsel“ und atmosphärische „Unstetigkeitsschichten“ als Krankheitsfaktoren. Mit 32 Abbildungen	273
VIII. Gantenberg, Dr. R., Gaswechselbestimmungen zur Unter- suchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. (Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht). Mit 14 Abbildungen	325
IX. Kruchen, Dr. C., Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie. Mit 13 Abbildungen	407
X. Eckstein, Professor Dr. A., Encephalitis im Kindesalter. Mit 56 Abbildungen	494
XI. Heller, Dr. H., Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen. Mit 3 Abbildungen	663
XII. György, Professor Dr. P., Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie (nebst Bemerkungen zu ihrer Patho- genese und Ätiologie). Mit 31 Abbildungen	752
Namenverzeichnis	967
Sachverzeichnis	989
Inhalt der Bände 26—36	1002

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

I. Zum Problem der Fettleibigkeit.

(Zugleich ein Beitrag zur Frage des sogen. „Grundumsatzes“.)¹

Von

Hermann Bernhardt-Berlin.

Inhalt:	Seite
Literatur	1
Einleitung	7
I. Pathophysiologie der Fettleibigkeit und ihre Auswirkung auf die Klinik	8
Der Grundumsatz und seine Bewertung bei Fettleibigen	9
Frage der Konstanz des Grundumsatzes	11
Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr	12
Berechnung des täglichen Calorienbedarfes	16
Übliche klinische Einteilung der Fettleibigkeit	18
II. Erweiterung und Ergänzung der bisherigen Ergebnisse durch eigene Untersuchungen	21
a) Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung	21
b) Arbeitsstoffwechselversuche	22
c) Bedeutung des resp. Quot. bei der Fettleibigkeit	29
d) Bedeutung des Wasser-Salz-Stoffwechsels	33
e) Bedeutung der Bilanzstoffwechselversuche	34
f) Einfluß der Lumbalpunktion	34
III. Theoretische Erörterungen und Besprechung der Resultate	35
Neue Einteilung der Fettleibigkeit	45
Zusammenfassung	47
Anhang: Krankengeschichtsauszüge	49

Literatur.

A. Hauptwerke.

- Abderhalden, E.: Grundlagen unserer Ernährung. Berlin 1917.
Bauer, J.: Innere Sekretion. Berlin: Julius Springer 1927.
— Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917.
v. Bergmann, G.: Im Handbuch der Biochemie (Oppenheimer), 2. Aufl., Bd. 7, S. 562. 1927.
Biedl, A.: Innere Sekretion, 3. Aufl. 1916.
Bouchard, Ch.: Mal. par ralentissement de la nutrition, 3. Aufl. Paris: Savy 1890.
Brugsch, Th.: Im Kraus-Brugschschen Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 1. 1919.
— Lehrbuch der Diätetik, 2. Aufl. Berlin 1919.
Croftan, A.: Obesity in clinical Therapeutics. II. Edit. Chicago 1902.
Ebstein: Fettleibigkeit. Wiesbaden 1897.
Ewald, A. E.: Art. Fettsucht in der Realencyclopädie. 4. Aufl., Bd. 4. 1908.
Falta, W.: Im Handbuch der inneren Medizin (Mohr - Staehelin). 2. Aufl., Bd. 4, 2. Teil.

¹ Aus der I. medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin (Direktor: Geheimrat W. His). (Abgeschlossen Ende 1928.)

- Fürth, Otto: Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie, Leipzig: Vogel 1928.
- Grafe, E.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München 1913. Oppenheimers Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Bd. 9, S. 1. 1924 und Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 5, S. 295. 1928.
- Hoffmann, F. A.: Diätetische Kuren in Leydens Handbuch der Ernährungstherapie. Leipzig 1903.
- Immermann, H.: Die Fettsucht in Ziemßens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 2. Aufl., Bd. 13, 2. Hälfte. 1879.
- Javal, A.: De l'Obésité. Paris 1900.
- Kellner, O.: Ernährung der landwirtschaftlichen Nutztiere. 7. Aufl. 1916.
- Kisch, H.: Die Fettleibigkeit. Stuttgart 1888.
- Kolisch: Lehrbuch der diätetischen Therapie. Leipzig 1909.
- Kraus, Fr.: Störungen des Stoffwechsels im Mehring-Krehl. 2. Aufl., 2. Bd., S. 164. 1925.
- Kraus-Brugsch: Technik der Ernährungstherapie in Schwalbes therapeutischer Technik. 6. Aufl. Leipzig 1923.
- Lichtwitz: Im Handbuch der inneren Medizin (Mohr - Staehelin). 2. Aufl., Bd. 4, 1. Teil, S. 892. 1926.
- Magnus-Levy: In Noordens Handbuch der Stoffwechselpathologie. 1907.
- Matthes: Fettleibigkeit und Entfettungskuren. Erg. inn. Med. 13 (1914).
- v. Noorden, C.: Die Fettsucht. 2. Aufl. Leipzig 1910.
- v. Noorden, C. und Salomon: Handbuch der Ernährungslehre. Berlin 1921.
- Oertel: Therapie der Kreislaufstörungen. 4. Aufl. 1891.
- Rubner, M.: 1. Beitrag zur Ernährung im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht. Berlin 1902.
- 2. Gesetze des Energieverbrauches und der Ernährung 1902.
- 3. Biologische Gesetze. Marburg 1887.
- Strauß: Vorlesungen über Diätbehandlung innerer Krankheiten 2. Aufl. Berlin: S. Karger 1909.
- Tigerstedt: Nahrungsbedarf des erwachsenen Menschen. In Abderhaldens Fortschr. Bd. 5.
- Umber, F.: Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. 3. Aufl. Berlin 1925.
- v. Voit, C.: Physiologie des Stoffwechsels 1881.
- Zondek, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1926.

B. Einzelarbeiten.

- Abelin: Biochem. Z. 137 (1923). Klin. Wschr. 1923, Nr 49.
- Alessio, F.: Giorn. Clin. med. 8, 343 (1927).
- Allison, R. S.: Lancet 1927, 537.
- Aron: Biochem. Z. 30 (1910).
- Aschner: Berl. klin. Wschr. 1916, Nr 28.
- Auber: Ann. de Physiol. 1927, Nr 1.
- Bahn: Münch. med. Wschr. 1926, Nr 8 u. Dtsch. Arch. klin. Med. 156 (1927).
- Bailey, P. und F. Bremer: Endokrinol. 5, 761 (1921).
- Barkman: Acta med. scand. (Stockh.) 56, 188 (1922) (postenceph. Fettsucht!).
- Barinetti, C.: Arch. Pat. e Clin. med.: 5, 573 (1927).
- Bauer, J.: Klin. Wschr. 1922, 1977. Wien. klin. Wschr. 1912, 1236.
- Bauman, L.: J. amer. med. Assoc. 90, 22 (1928) (postenceph. Fettsucht!).
- Baur, H.: Grundumsatz und Blutdruck. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1927.
- Benedict, Fr.: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 6, 7 (1920).
- Benedict u. Carpenter: Carn. Instit. Publ. 1918, Nr 291.
- Benedict u. Harris: A biometric study of human basal metabolism. Nutr. Lab. Carneg. Inst. 1919.
- v. Bergmann, G.: Dtsch. med. Wschr. 1909, Nr 14. Z. exper. Path. u. Ther. 5 (1909) u. 10 (1912).
- Bernhardt, H.: Biochem. Z. 136 (1923). Z. klin. Med. 99 (1923); 104 (1926); 107 (1928). Funktionsprüfung innerer Organe. 2. Aufl. Julius Springer 1927. Ver. inn. Med. Berlin 16. Mai 1927. Klin. Wschr. 1927, 1493 u. 1928, 602.
- Bernhardt, H. und H. Schlesener: Z. klin. Med. 107, 133 (1928).

- Bertolani, A.: Riv. sper. Freniatr. Arch. ital. Mal. nerv. e. ment. **45**, 467 (1922).
- Biedl, A.: Verh. inn. Kongr. **1922**, 331. Verh. Stoffwechsellkongr. **1923**.
- Biffis, P.: Riforma med. **30**, 645 (1914).
- Bogaert, L. van: C. r. Soc. Biol. **97**, 751 (1927) (postenceph. Fettsucht!).
- Boothby and Sandiford: Determin. of the basal metabolism rate. Philadelphia. J. amer. med. Assoc. **81** (1923) u. J. of biol. Chem. **54**, 783 (1922).
- Bornstein: Klin. Wschr. **1925**, 1189.
- Brinkmann und van Dam: Biochem. Z. **108**, 1920.
- Brodén und Wolpert: Arch. Hyg. **39**, 298 (1901).
- Brown, H. W.: Lancet **1928**, 1022.
- Brunnow, S.: Fol. neuropath. eston. **3/4**, 274 (1925) (postenceph. Fettsucht!).
- Byloff, K.: Mitt. Ges. inn. Med. Wien **11**, 151 (1912).
- Caccuri, Sc.: Arch. Pat. e Clin. med. **6**, 305 (1927).
- Castex, M. R. und M. Scheingart: Arch. argent. Enferm. Apar. digest. **2**, 53 (1926).
- Ceni: Arch. Entw. mechan. **42** (1921).
- Claude, H. et A. Sézary: Gaz. Hôp. **86** (1913).
- Collin, R.: Arch. de Morph. H. 28. Paris: Verl. G. Doin 1928.
- Crile, G. W.: New England J. Med. **198**, 988 (1928).
- Curtis: Biochem. Z. **164** (1925) u. **167** (1926).
- Cushing: J. amer. med. Assoc. **53** (1909).
- Dammann, K.: Frankf. Z. Pathol. **12**, 337 (1913).
- David, O.: Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1772.
- Debove: Gaz. Hôp. **1904**, 1069.
- Dercum, F.: Adiposis dolorosa. Univ. med. Magaz. 1888. J. nerv. Dis. **39**, 138 (1912).
- Deusch, G.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **87** (1925).
- Dubinskaja und Chawkin: Vrač. Delo (russ.) **6**, 443 (1928).
- Du Bois, D. und E. F. Du Bois: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **63**, 77 (1916).
- Duncan: Brain **47**, 76 (1924) (postenceph. Fettsucht!).
- Dürr: Klin. Wschr. **1925**, 1496 u. Zbl. inn. Med. **1925**.
- Eckstein und Grafe: Z. physiol. Chem. **107** (1919).
- Economio: Verh. inn. Kongr. **1923** u. Wien. klin. Wschr. **1921**, Nr 38.
- Eppinger, H. und Fr. Kisch: Wien. klin. Wschr. **1925**, 299.
- Faillie et P. Mathieu: Echanges respiratoires chez les obèses. Presse méd. **1927**, 1145.
- Falta, W.: Wien. klin. Wschr. **1928**, 905 u. a. O.
- Favre: Lyon méd. **120**, 1005 (1913).
- Fendel: Dtsch. med. Wschr. **1921**, 991.
- Fischer, H.: Mschr. Psychiatr. **35**, 307 (1914).
- Fischer, S.: Klin. Wschr. **1927**, Nr 47.
- Fonseca, F.: Arch. Verdgskrkh. **42**, 362 (1928).
- Foot, N., Good and Ménard: Amer. J. Path. **2**, 251 (1926).
- Forschbach: Med. Klin. **1914**, 684.
- Foster, G. L. und Benninghoven: J. of biol. Chem. **70**, 285 (1926).
- Foster, G. L. und P. E. Smith: J. amer. med. Assoc. **87**, 2151 (1926).
- Frank, R. und R. Herzger: Klin. Wschr. **1926**, Nr 19.
- Fröhlich, A.: Wien. klin. Rdsch. **1901**.
- Frowein, B.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **72**, 656 (1921).
- Geelmuyden: Erg. Physiol. **24**, 1 (1925).
- Gebler, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 36 (1927).
- Gigon: Pflügers Arch. **140**, 509 (1911).
- Glose, W.: Z. klin. Med. **102** (1925).
- Goldblatt, Smith und H. Gardiner-Hill: Quart. J. Med. **21**, 325 (1928).
- Gordon, B. und E. v. Stanley: Amer. J. med. Sci. **175**, 1 (1928).
- Gottlieb: Erg. Pathol. **19**, 575 (1921).
- Grafe, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 15 (1911). Erg. Physiol. II, **21**, 1 (1923). Dtsch. Arch. klin. Med. **113** (1913); **106** (1912) u. **133** (1920). Münch. med. Wschr. **1920**, 359. Verh. Stoffwechsellkongr. **1926**. Z. physiol. Chem. **119**, 125 (1922).
- Grafe und Grünthal: Klin. Wschr. **1929**, 1013.
- Grafe, Reinwein und Singer: Biochem. Z. **165**, 102 (1925).
- Greving: Z. Neur. **104**, 466 (1926) u. Klin. Wschr. **1928**, 734.

- Großman: Arch. of Neur. **5**, 580 (1921) (postenceph. Fettsucht!).
- Grünewald: Dtsch. med. Wschr. **1920**, Nr 45 (postenceph. Fettsucht!).
- Grünstein, A. M.: Mschr. Psychiatr. **62**, 361 (1927).
- Guglielmo, G. di: Boll. Soc. med.-chir. Pavia **2**, 557 (1927).
- Günther, H.: Die Lipomatosis und ihre klinischen Formen. Jena 1920.
- Hagedorn, Holten, Hecht, Johansen: Arch. int. Med. **40**, 30 (1927).
- Hall: Amer. J. med. Sci. **165**, 551 (1926) (postenceph. Fettsucht!).
- Haines, S. F.: Endocrinology **12**, 55 (1928).
- Hammett, Fr. S.: Amer. J. Physiol. **53**, 307 (1920) u. J. comp. Neur. **41**, 171 (1926).
- Hanns, Pollitzer und Stolz: Wien. Arch. inn. Med. **1926**, Nr 12.
- Harris and Benedict: Carn. Inst. Public. **279** (1919).
- Hartoch, W.: Virchows Arch **270**, 561 (1928).
- Hausleiter: Z. exper. Path. u. Ther. **17**, 413 (1915).
- Heilig, R.: Klin. Wschr. **1928**, 1366.
- Helmreich: Erg. inn. Med. **35** (1929).
- l'Hermitte: Presse méd. **1917**, Nr 41.
- Herzfeld, E. and A. Frieder: Z. klin. Med. **109**, 269 (1928).
- Hirschfeld, R.: Handbuch der Neurologie Bd. 4, S. 455. 1913.
- Hoffmann, A. und E. Wertheimer: Pflügers Arch. **217**, 728 (1927).
- Hornung: Arch. Gynäk. **132**, 184 (1927).
- Hutton, J. H.: Clin. Med. a. Surg. **35**, 491 (1928).
- Jaguttis, P.: Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 204 (1928).
- Jahn, D.: Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 335 u. **163**, 39 (1928).
- v. Jaksch: Med. Klin. **1912**, 1931.
- Jaquet und Svenson: Z. klin. Med. **41**, 375 (1900).
- Johannson: Methodik des Energiestoffwechsels. Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. 3, S. 1126, 1920.
- John, H.: Amer. J. med. Sci. **173**, 184 (1927).
- Jones, H.: Clin. Med. a. Surg. **35**, 476 (1928).
- Isaac: Würzburg. Abh. Ges.-Geb. prakt. Med. **1**, 155 (1924).
- Iscovesco: Semana. méd. **1912**, Nr 25, 289.
- Ienschmid und Schnitzler: Arch. f. exper. Path. **76**, 202 (1914).
- Ito, S.: Acta dermat. (Kioto) **6**, 111 u. 377 (1925).
- Iwatsuru, Ryuzo: Pflügers Arch. **214**, 295 (1926).
- Kern, M.: Med. J. a. Rec. **128**, 223 (1928).
- Kestner, O.: Verh. inn. Kongr. **1922**; Klin. Wschr. **1926**, Nr 36.
- Kestner, O., Plaut und Schadow: Klin. Wschr. **1926**, 1646.
- Klein, Müller, Scheunert und Steuber: Arch. Kinderheilk. **73**, 263 (1923).
- Klieneberger, O.: Med. Klin. **1913**, 1924.
- Knipping: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 12; Arch. Gynäk. **1923**, 116; Klin. Wschr. **1925**, 2047 u. **1928**, 49; Z. physiol. Chem. **145** (1925); Z. exper. Med. **50**, 345 (1926).
- Knipping und Kowitz: Klinische Gasstoffwechseltechnik. Berlin: Julius Springer 1928.
- Knipping und E. Wheeler-Hill: Dtsch. Arch. klin. Med. **153**, 223 (1926).
- Krauß, E.: Lehrbuch der Stoffwechsellmethodik. Leipzig: S. Hirzel 1928.
- Krauß und Rettig: Dtsch. Arch. klin. Med. **163**, 337 (1929).
- Krogh, M.: C. r. Soc. Biol. **87**, 1222 (1922).
- Labbé, M.: Presse méd. **1923**, 227; Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37**, 731 (1921).
- Labbé, M. et Stévenin: Presse méd. **1923**, 227; C. r. Soc. Biol. **88**, 9, 128 u. 1283 (1923); Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37**, 731 (1921).
- Lang, W. J.: J. nerv. Dis. **67**, 120 (1928).
- Lange, W.: Allg. Z. Psychiatr. **86**, 398 (1927).
- Laurence, J. Z. and R. C. Moon: Brit. ophthalm. Rev. **2**, 32 (1866).
- Lauter, S.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 315 (1926) (dort auch weitere Literatur); Klin. Wschr. **1926**, 1696 u. **1928**, Nr 16.
- Lauter und Baumann: Klin. Wschr. **1928**, 741.
- Lechelle, Donady et Joseph: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, **44**, 573 (1928).
- Lehmann, G.: Energetik des Organismus. Handbuch der Biochemie (Oppenheimer), 2. Aufl., Bd. 6, S. 564. 1926.
- Leites, S.: Z. exper. Med. **62**, 717 (1928).

- Leopold-Levy et Bartholémy: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **28** (1912).
 Leschke, E.: Dtsch. med. Wschr. **1920**, 36; Z. klin. Med. **87**, 201; Med. Klin. **1926**, 1563.
 Leschke, E. und Schneider: Z. exp. Path. **19** (1917).
 Leuret, Fr. et G. Aumont: Rev. franç. Endocrin. **5**, 192 (1927).
 Liebesny: Klin. Wschr. **1925**, 156; Biochem. Z. **144** (1924); Wien. klin. Wschr. **1922**, 879; Med. Klin. **1922**, 628.
 Livet, L.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37**, 656 (1921).
 Loewy, A.: Dtsch. med. Wschr. **1910**, 1794; Z. Physiol. **16**, 449.
 Loewy und Kaminer: Berl. klin. Wschr. **1916**, Nr 41.
 Loewy und Richter: Zbl. Physiol. **16**.
 Loewy und H. Zondek: Z. klin. Med. **95**.
 Lombroso, U.: Arch. internat. Physiol. **28**, 300 (1927).
 Lopez, A.: Arch. Neurobiol. **1**, 389 (1920).
 Lublin: Klin. Wschr. **1926**, 1265.
 Lucas, E.: Klin. Wschr. **1928**, 991.
 Lusk: J. of biol. Chem. **13** (1912) u. a. O.
 Lusk und Du Bois: J. of Physiol. **1924**.
 Mansfeld und Müller: Pflügers Arch. **152**, 61.
 Marañon: Dtsch. Arch. klin. Med. **151**, 129 (1926).
 Marañon et Bouilla: Revue neur. **87**, 909 (1914).
 Marburg: Wien. med. Wschr. **1907**, Nr 52, **1908**, Nr 48, **1927**, 1140.
 Marinescu et Goldstein: Iconograph. de la Salpet. Bd. **22**. 1909.
 Mason, E. H.: J. clin. Invest. **4**, 93 u. 353 (1927).
 Mehes und Molitor: Wien. klin. Wschr. **1926**, 1448.
 Meyerhof, Otto: Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 991 (1925); Pflügers Arch. Physiol. **217**, 547 (1927) u. Naturwiss. **15**, 670 (1927).
 Migazaki, Kenzühr und J. Abelin: Biochem. Z. **149** (1924).
 Minnig, A.: Med. J. a. Rec. **1927**, 171.
 Mogylinsky, B. N.: Virchows Arch. **269**, 1 (1928).
 Molnar, A.: Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1774.
 Morgan and Hatfield: Amer. J. Dis. Childr. **32**, 516 (1926).
 Mühlpfordt, H.: Zbl. Hautkrkh. **27**, 240 (1928).
 Müller, L. R.: Kongr. inn. Med. **1921**, 428.
 Munk, J.: Virchows Arch. **95**, 409 (1884).
 Naito, Inasaburo: Arb. neur. Inst. Wien. **25**, 183 (1924).
 Nakamura, H.: J. of Physiol. **55**, 100 (1921).
 Nakayama: Biochem. Z. **156** (1925).
 Neurath: Wien. klin. Wschr. **1911**.
 Nobécourt: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37**, 729 (1921) (postenceph. Fettsucht!).
 Noelle: Z. Neur. **77**, 233 (1922).
 Nonnenbruch, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 312 (1927).
 Oeder: Med. Klin. **1908**, Nr 33; **1909**, Nr 13 u. **1910**, Nr 17.
 Peterson, A. and W. Walter: J. amer. med. Assoc. **78**, 341 (1922).
 Pfaundler, M.: Körpermaßstudien an Kindern. Z. Kinderheilk. **14**, 79 (1916); Pflügers Arch. **188**, 275 (1921).
 Plaut, R.: Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1413 u. Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 285 (1922 u. 266 (1923)).
 Plaut und Schadow: Klin. Wschr. **1926**, 1646 u. Dtsch. Arch. klin. Med. **148** (1925).
 Plummer and Boothby: Amer. J. Physiol. **55** (1921) u. **63** (1923).
 Pollitzer und Stolz: Wien. Arch. inn. Med. **9—12** u. Klin. Wschr. **1924** u. **1925**.
 Price: Amer. J. med. Sci. **5** (1909).
 Priesel, A.: Virchows Arch. **266**, 407 (1927).
 Quervain und Pedotti: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39** (1926).
 Raab, W.: Wien. Arch. klin. Med. **7**, 443 (1924); Med. Klin. **1925**, 87.
 — Klin. Wschr. **1926**, 1516 u. **1928**, 1381 u. 1430.
 — Z. exper. Med. **49**, 179 u. **53** (1926) u. **62** (1928).
 Rahlfs, S.: Z. Konstit.lehre **12**, 758 (1926).
 Ratner, J.: Klin. Wschr. **1925**, 598.
 Reach: Biochem. Z. **14**, 430 (1908).

- Read, J. M.: J. amer. med. Assoc. 78, 1887 (1922).
- Ricaldoni, A. et A. Isola: Bull. Soc. med. Hôp. Paris 44, 1131 (1928) u. Arch. Med. Enf. 32 (1929, Jan.).
- Riese, W.: Klin. Wschr. 1928, 1954 u. 2479.
- Rivet, Rouqués et Jany: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 41, 311 (1925) (postenceph. Fettsucht!).
- Roger et Aymès: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 37, 1278 (1921) (postenceph. Fettsucht!).
- Roger et Montagnier: Marseille méd. 1922, 496.
- Rolly: Dtsch. med. Wschr. 1921, 887.
- Rosenfeld, G.: Erg. Physiol. 1 (1902) u. 2 (1903); Med. Klin. 1907, Nr 38.
- Rosner, A.: Polska Gaz. lek. 7, 841 (1928).
- Rouquier et Lacombe: Lyon méd. 143, 197 (1924) (postenceph. Fettsucht!).
- Rubio: C. r. Soc. Biol. 1927, 589.
- Runge: Med. Klin. 1919, Nr 14 (Sitz.-Ber.: postenceph. Fettsucht!).
- Santangelo: Cervello 2, 145 (1923).
- Sartorelli, E.: Policlinico, sez. prat. 30, 624 (1923).
- Saternikov, M. und O. Molcanova: Ž. eksper. Med. 5, 395 (1927).
- Schaternikoff, Moltschanowa und Tomme: Pflügers Arch. 218, 216 (1927).
- Scheminzky: Mitt. Ges. inn. Med. Wien 1925, 175.
- Schilling, V. und Wischeropp: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 30, Beih. 1, 234 (1926).
- Schoen, R. und Nicolaus Kaubisch: Dtsch. Arch. klin. Med. 150 (1926).
- Schulmann, E.: J. méd. franç. 11, 338 (1922).
- Schwarz, H.: Klin. Wschr. 1927, 799.
- Schwenkenbecher: Dtsch. Arch. klin. Med. 79 (1904).
- Serejski, M. und S. Jislin: Z. exper. Med. 59, 316 (1928).
- Sicce: Dtsch. Z. Nervenheilk. 68/69 (1921).
- Simons, A.: Z. Neur. 19 (1913).
- Smith, Ph.: Amer. J. Physiol. 81, 20 (1927) u. J. amer. med. Assoc. 88, 158 (1927).
- Sochanski, H.: Polska Gaz. lek. 6, 18 (1927).
- Solis - Cohen, S. and E. Weiß: Amer. J. med. Sci. 169, 489 (1925).
- Spiegel, E. A.: Die Zentren des autonomen Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1928.
- Stæhelin: Ann. Schweiz. Ges., Balneol. u. Klimat. 1924, 51.
- Stévenin, H. e Arm., Ferraro: Riv. Med. 1924, 54.
- Stiefler: Mschr. Psychiatr. 50, H. 2.
- Strouse, S., Chi Che Wang and M. Dye: J. amer. med. Assoc. 82, 2111 (1924); Arch. int. Med. 34 (1924).
- Stuber: Klin. Physiol., Kap.: Fettsucht.
- Takao, Tokurin: Virchows Arch. 262, 124 (1926).
- Talbot: Amer. J. Dis. Childr. 20, 331 (1920).
- Tandler und Groß: Wien. klin. Wschr. 1907, 1569.
- Terroine: Arch. internat. Physiol. 1925.
- Terroine et Bonnet: Ann. de Physiol. 1926.
- Tigerstedt: Physiologie des Stoffwechsels in Nagels Handbuch der Physiologie.
- Trendelenburg, L.: Klin. Wschr. 1924, Nr 18.
- Tsubura: Biochem. Z. 143 (1923).
- Uiberall, H.: Med. Klin. 1928, 1903.
- Umber, F.: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 7/10; Med. Klin. 1913, 2014.
- Vallery - Rudot, Pasteur et Dollfus: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 38, 1016 (1922).
- Wagner, Oktavian: Biochem. Z. 174, 412 (1926).
- Waldorp, C.: Endokrinology 8, 54 (1924).
- Waldvogel: Dtsch. Arch. klin. Med. 89, 342 (1906).
- Walsh, Th.: J. amer. med. Assoc. 87, 305 (1926).
- Wang, Chi Che and S. Strouse: Arch. int. Med. 34, 543 (1924) u. 36, 397 (1925).
- Wertheimer, E.: Pflügers Arch. 213, 266 (1926).
- Weygandt: Zbl. Neur. 50, 87.
- Wilder (Rochester, Min.): Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1928.
- Willebrand: Nord. Tidschr. Ter. 10, 132 (1912).
- Wimmer, A.: Hosp.tid. (dän.) 66, 1011 (1923).
- Wischeropp: Doktordiss. Berlin 1926.
- Wollheim: Z. klin. Med. 104, 94 (1926).

- Worster - Drought, C. and B. W. C. Archer: Brit. med. J. 1928, 717.
 Zondek, H.: Klin. Wschr. 1922, Nr 20; Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr 11 u. 1925, Nr 31,
 Med. Klin. 1928, 685.
 — und H. Bernhardt: Klin. Wschr. 1925, Nr 31 u. Z. klin. Med. 101.
 — und A. Loewy: Z. klin. Med. 95.
 — und T. Reiter: Klin. Wschr. 1923, Nr 29.
 — und H. Ucko: Klin. Wschr. 1924, 1925 u. 1926.

Betreffs der Arbeiten vor 1910 siehe die Literaturangabe bei C. v. Noorden und außerdem die Zusammenfassung der Literatur bei Lichtwitz: Mohr-Staehelin—v. Bergmann: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 4, I. Teil, 1927.

Einleitung.

Jeder, der sich mit der Theorie und Klinik der Fettsucht befaßt, greift unwillkürlich auf das Standardwerk von C. v. Noorden¹ zurück. Dieses Werk gibt den damaligen Stand der Kenntnisse vollständig wieder.

Bei genauem Studium dieses Buches und Vergleich mit der späteren Literatur (bis Ende 1928) erkennt man, daß ein irgendwie grundlegender Fortschritt auf diesem Gebiete seitdem nicht erreicht worden ist; eine ganze Reihe von Befunden, die in den letzten Jahren wieder besonders betont worden sind, finden sich hier schon erwähnt, so z. B. die niedrige spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr, die Wichtigkeit der Beachtung des Wasser- und Salzhaushaltes u. a. Immerhin verdanken wir den Jahren 1910—28 eine ganze Reihe von Veröffentlichungen, die die Frage der Fettsucht gefördert haben. Das geht auch aus der zusammenfassenden Bearbeitung der Fettsucht in der II. Auflage des Handbuches der inneren Medizin (Mohr - Staehelin - v. Bergmann) Bd. 4 hervor (bearbeitet v. Lichtwitz und zum Teil von W. Falta). Da diese erschöpfenden Referate erst vor kurzem erschienen sind, möchte ich das Schrifttum so kurz wie möglich zusammenfassen und in dieser Beziehung auf das Handbuch verweisen.

Erwähnt seien aber folgende Hauptgesichtspunkte:

1. Durch eine große Zahl von Feststellungen ist die Existenz wirklich endogener Fettsucht heute absolut gesichert (siehe besonders Willebrand, Léopold - Levy et Bartholémy, Umber, Fr. Rolly, A. Biedl, J. Bauer, E. Schulmann, Staehelin, H. Zondek, Lichtwitz und W. Falta u. a.).

2. Eingehende Stoffwechseluntersuchungen haben sichergestellt, daß der Grundumsatz bei der Mehrzahl der Fettsuchtsfälle durchaus im Gebiet des Normalen liegt, und daß die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr bei einer großen Zahl von Fällen erniedrigt gefunden wird. Bei der Dystrophia adiposo-genitalis haben einige Autoren mäßige Stoffwechsellerniedrigung gefunden, während die Mehrzahl ganz überwiegend normale, ja sogar Überwerte angibt (siehe die Arbeiten von Plaut, Liebesny, Zondek und Loewy, Knipping, Kestner, M. Krogh, M. Labbé, H. Bernhardt, Isaak, Migazaki, Kenzuhl und J. Abelin, Strouse und Chi Che Wang, Klein, Jaguttis usw.).

3. Besondere Beachtung hat die Adipositas dolorosa gefunden; von den zahlreichen Theorien ihrer Genese sei besonders auf die zentrale (vielleicht

¹ v. Noorden, C.: Die Fettsucht, 2. Aufl., Wien und Leipzig: A. Hölder 1910.

striaere) Störung als **Ausgangspunkt** hingewiesen, die immer mehr an **Wahrscheinlichkeit** gewinnt (siehe K. Byloff, H. Claude et A. Sézary, F. Dercum, K. Dammann, H. Fischer, P. Biffis, E. Grafe, A. Lopez, B. Frowein, Nölle, Vallery-Rudot, Pasteur et Dollfus, H. Curschmann, C. Waldorp, H. Bernhardt,).

4. Großes Interesse beanspruchen die in den letzten Jahren sicher gestellten Fälle von postencephalitischer Fettsucht, die oft sehr schnell anlässlich eines sog. postencephalitischen „Schubes“ auftreten, sehr wenig beeinflussbar sind, manchmal aber spontan wieder zurückgehen. Die Hypophyse ist fast stets völlig frei gefunden worden. Manchmal liegt allerdings ein Hydrocephalus internus komplizierend vor (siehe L. Livet, M. Labbé, H. Roger et G. Aymes, Fendel, L. R. Müller, A. Bertolani, H. Roger, et L. Montagenier, E. Sartorelli, G. Santangelo, W. Raab, Th. Walsh u. viele andere; siehe Literatur!).

5. Sehr wichtig erscheint die Betonung der Beziehung von **Wassersalzstoffwechsel** zur Fettsucht, auf die v. Noorden auch schon hinweist (siehe auch H. Eppinger, und Fr. Kisch, Isaac, Iscovesco, H. Zondek, A. L. Molnar, und in aller letzter Zeit besonders P. Jaguttis).

6. Die endokrine (resp. neuroendokrine) Genese der Fettsucht wurde weiter ausgebaut und die Differentialdiagnose der einzelnen Formen (thyreogen, hypophysär, ovariell usw.) angebahnt. Hier können nur die hauptsächlichsten Arbeiten erwähnt werden. Es ist heute sicher, daß die zentrale Stellung der Schilddrüse für die Pathogenese der Fettsucht, die v. Noorden immer betont hat, für eine große Zahl von Fettsuchtsfällen abgelehnt werden muß (siehe Biedl, W. Raab, R. Plaut, W. Falta, Lichtwitz, H. Zondek, H. Bernhardt, Marañon und Marañon et Bouilla u. a.).

I. Pathophysiologie der Fettleibigkeit und ihre Auswirkung auf die Klinik.

Wenn man alle Nebenbefunde wegläßt und auch von den rein theoretischen, noch nicht genügend gesicherten Arbeiten absieht, kann man in den eben angeführten Punkten die Hauptergebnisse der letzten 2 Jahrzehnte auf dem Gebiete der Fettsucht umfassen.

Dabei überragt der zweite Punkt die übrigen insofern an Bedeutung, als hier versucht wird, das Wesen der Fettsucht vom Standpunkt der exakten Stoffwechselbilanz aus zu erklären. Alle die Untersuchungen an Fettsüchtigen betreffs Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung der Nahrungszufuhr sind ja von dem Gedanken geleitet, daß sich hier wesentliche Unterschiede gegenüber dem Normalen ergeben müßten, die die Ansammlung des Fettes erklären. Denn letzten Endes muß ja jede Fettsucht auf einem Mißverhältnis zwischen Zufuhr und Verbrauch bestehen. Am einfachsten wäre es, wenn sich stets ein deutlich erniedrigter Grundumsatzwert gefunden hätte, doch das war ja eigentlich von vornherein zweifelhaft, da das Myxödem, das ja dieses Phänomen stets zeigt, keineswegs immer zu Fettsucht führt. Die Anschauung von v. Noorden, daß starker Hypothyreoidismus zum Myxödem, leichte Formen aber zu Fettsucht führen sollten, kann auf die Dauer nicht befriedigen. Denn die große Mehrzahl der Autoren fanden Grundumsatzwerte,

die auch die Annahme einer mäßigen Senkung gegenüber der Norm nicht zuließen. Drei Punkte haben die Bestimmung des Grundumsatzes immer beschwert:

1. Können nicht technische Fehler bei der Grundumsatzbestimmung unterlaufen? Sind die heute verwendeten Apparaturen zuverlässig?

2. Wie soll man die gefundenen Grundumsatzwerte beurteilen? Was ist — gerade für einen Fettleibigen — als normal zu bezeichnen, was als erniedrigt?

3. Ist der Grundumsatz überhaupt eine Konstante und ist es richtig, soviel Gewicht auf seine Bestimmung zu legen?

Die erste Frage ist am schnellsten beantwortet. Es gibt eine ganze Reihe sicher arbeitender Apparaturen. Jeder, der über eine große Zahl von Gasstoffwechselbestimmungen verfügt, wird dies rückhaltlos zugeben. Empfehlenswert sind die Apparate nach Zuntz - Geppert, Benedict, Knipping, Grafe u. a. Aus meinen eigenen Erfahrungen heraus möchte ich noch immer den Zuntz - Geppert an erster Stelle nennen, und ich weiß mich hierin einer Meinung mit einer großen Reihe von bedeutenden Forschern auf diesem Gebiete. Die Atmung der gewöhnlichen Luft (nicht Sauerstoff!), das Wegfallen eines lärmenden Motors, die Möglichkeit durch kleine Modifikationen auch die Vorteile der anderen Apparaturen zu erreichen, sind nicht zu bestreitende Vorzüge. Die beste Apparatur (auf die Apparatur selbst kann hier nicht eingegangen werden) ist aber nutzlos, wenn nicht alle Kautelen beobachtet werden, die zu wirklicher Ruhe und Entspannung des Patienten führen. Meine über 7 Jahre sich erstreckende Erfahrung auf diesem Gebiete möchte ich in folgende Schlagworte zusammenfassen:

1. Eiweißarme (fleischarme) Kost an den Vortagen unter Vermeidung von Überernährung.

2. Absolutes Nüchternsein seit mindestens 15 Stunden.

3. Keine beengende Kleidung.

4. Bequeme Lagerung.

5. Vermeidung von Urin- und Stuhldrang.

6. Vermeidung jeglicher Störung durch Lärm, Fliegen usw.

7. Absolute Ruhelage, mindestens $\frac{3}{4}$ Stunden vor Beginn des Versuches.

8. Sicheres, aber möglichst schmerzloses Schließen der Nase und Mundwinkels, sicher schließende Ventile.

9. Gewöhnung des Patienten ans Atmen am Apparat in Vorversuchen (die natürlich nicht im nüchternen Zustand ausgeführt werden müssen).

Mit diesen Feststellungen kann man Punkt 1 als beantwortet und gelöst betrachten. Die Ergebnisse einer großen Reihe von Kliniken und Instituten sprechen ganz in diesem Sinne.

Zur zweiten Frage: bei der Beurteilung eines erhaltenen Stoffwechselwertes (Sauerstoffverbrauch pro Minute, umgerechnet in Kalorienverbrauch pro Tag) legt man seit einigen Jahren allgemein die Benedict-Harrisschen Stoffwechseltabellen zugrunde, die nach Alter, Gewicht und Körpergröße geordnet die Normalzahlen, allerdings erst vom 20. Lebensjahre an, enthalten. Für Kinder liegen Vergleichswerte von Benedict und Talbot u. a. vor. Die Tafeln genügen den Anforderungen der Klinik in den meisten Fällen vollkommen und haben sich allgemein bewährt. Bei der Fettleibigkeit erheben sich aber Schwierigkeiten. Das Körpergewicht, das den Benedictschen Tabellen zugrundeliegt, ist bei

mittlerem, normalem Fettgewebsgehalt gedacht. Bei großen Fettlagern muß es zu Fehlerwerten kommen, denn es besteht doch ein Unterschied im Calorienverbrauch zwischen einem muskulösen und einem sehr fetten Individuum gleichen Gewichts (Körpergröße und Alter gleichgesetzt). Trotz dieser einfachen Überlegung hat man bisher in fast allen Arbeiten auch bei Fettleibigen die Benedictschen Zahlen ohne weiteres herangezogen, also das wirkliche Gewicht eingesetzt. Ich halte dieses Vorgehen nicht für richtig, habe aber, um Vergleichswerte zu geben, die Benedictschen Zahlen auch in meinen Tabellen mit angeführt. Richtiger erscheint, vom wirklichen Gewicht abzusehen und das Normalgewicht heranzuziehen.

Die Suche nach dem Normalgewicht ist alt; gerade in unseren Tagen wird besonders viel darüber diskutiert. Sicher ist es am besten, von der Körpergröße auszugehen. Von den verschiedenen Methoden seien nur einige kurz erwähnt:

a) Die Brocasche Formel: Normalgewicht (in kg) = (Größe [in cm]—100) kg.

b) Die Bornhardtsche Formel: Normalgewicht (in kg)

$$= \frac{\text{Länge mal mittleren Brustumfang (beides in cm)}}{240} \text{ kg.}$$

c) Die v. Noordensche Formel: Normalgewicht (in g) = Größe (in cm) \times 430 g Gewicht bis Größe (in cm) \times 480 g Gewicht.

Steigt der Faktor über 530, so liegt deutliche Fettleibigkeit vor.

d) Die Oedersche Formel¹: Oeder stellt die sog. „proportionale Länge“ (Pl) d. h. das Doppelte der Länge vom Scheitel bis zur Mitte der Symphyse in den Vordergrund, und gibt verschiedene Formeln für Männer und Frauen an:

Formel für Männer: Normalgewicht = (Pl in cm—100) kg.

Formel für Frauen: Normalgewicht = $\frac{\frac{\text{Pl} \times \text{B}}{240} + \text{Pl} - 100}{2}$ kg. Pl = proportionale Länge (s. oben), B = mittlerer Brustumfang, dicht oberhalb der Mammae gemessen.

Nach meinen Erfahrungen sind die Oederschen Formeln den übrigen überlegen, wenn auch die Unterschiede meist nicht sehr erheblich sind. Nur die Formeln nach v. Noorden ergeben bei Körpergrößen von 160—170 cm recht hohe Normalwerte.

Hat man das Normalgewicht berechnet, so stellt man es für die Benedictschen Tafeln in Rechnung. Für den speziellen Fall der Fettleibigkeit stößt man bei der Messung des Brustumfanges bei den Frauen oft auf Schwierigkeiten, da die Fettlager das Maß stark beeinflussen können. Es liegt hierin natürlich eine gewisse Fehlerquelle. Dem mit Hilfe des Normalgewichtes erhaltenen Benedictwert habe ich nun, um der Fettleibigkeit (breiterer Blutstrombahn, vermehrtes Gewebe usw.) Rechnung zu tragen, 10%⁰ zuaddiert. Ich bin somit an die obere Grenze des normalen Schwankungsbereiches nach Benedict gegangen. Ein höherer Zuschlag (v. Noorden schlägt auf S. 47 seines Buches 20%⁰ vor) erscheint mir nicht gerechtfertigt. Es ergeben sich, wie meine Tabellen zeigen, in vielen Fällen erhebliche Unterschiede zwischen den reinen Benedictschen Werten und den Zahlen, die mittels des Normalgewichtes nach Oeder und 10%⁰ Zuschlag gewonnen sind.

Alle diese Vergleichswerte können nur einen ungefähren Anhalt geben. Nur sehr große Ausschläge können entscheidend bewertet werden. Dabei soll der

¹ Med. Klin. 1909, 461.

Einfluß kleiner Unterschiede — die Länge der Dauer berücksichtigt — nicht geleugnet werden. Einen etwas sicheren Anhalt erhält man in den Fällen, wo 2 Fettleibige mit etwa dem gleichen Gewicht, Größe und Alter deutlich verschiedene Grundumsatzwerte zeigen. Ganz allgemein muß man aber sagen, daß stark erniedrigte Grundumsatzwerte, ähnlich dem Myxödem, bei den Fettleibigen nur sehr selten angetroffen werden, ja daß sich öfter sogar direkt hohe Werte finden. Dies entspricht durchaus der Erfahrung der meisten Autoren.

Die dritte Frage ist die schwierigste. Verfolgt man bei einer Normalperson unter gleich bleibenden Verhältnissen über lange Zeit in täglichen oder 2mal wöchentlichen Bestimmungen den Grundumsatz, so ist man über dessen weitgehende Konstanz erstaunt. Auch für die Fettleibigen gilt dies, wenn auch die Schwankungsbreite etwas größer ist. Es bestehen also keinerlei Bedenken, den Grundumsatz als eine wichtige physiologische und pathophysiologische Größe zu werten und ihn klinisch-diagnostisch zu verwenden.

Andererseits muß man aber bedenken, daß es gelingt, den Grundumsatz durch verschiedene Maßnahmen zu ändern, wenn auch in individuell verschiedenem Maße. Hierher gehören in erster Linie die Inkretpräparate, vor allem das Thyreoidin und Adrenalin. Durch eine Darreichung dieser Präparate erhält man fast stets erhebliche Erhöhung im Grundumsatz; allerdings erweisen sich manche Normalpersonen bei der gewöhnlichen Dosierung als kaum beeinflusbar. Zu erwähnen sind hier auch die Narcotica, die den Grundumsatz meist deutlich senken, die Analeptica (Coffein, Campher, Lobelin u. a.), die Erhöhungen bewirken. Damit ist die Zahl der Medikamente, die den Grundumsatz beeinflussen, keineswegs erschöpft. Ich erinnere nur an die Jodpräparate, das Arsen und manche Quecksilberverbindungen. Besonders wichtig erscheint mir aber die Tatsache, daß eine Umstellung des Gesamtstoffwechsels nach der sauren Seite (so z. B. durch Gaben von Ammoniumchlorid) sehr schnell den Grundumsatz deutlich senken. Manche in der Literatur angegebenen Schwankungen, resp. Unregelmäßigkeiten des Grundumsatzes bei Enthaltung aller Medikamente sind hierauf zu beziehen. Alkalisierung hat manchmal, aber durchaus nicht immer, leichte Erhöhung des Ruheumsatzes zur Folge. Unterernährung und Hunger führen bekanntlich schon nach wenigen Tagen zu einem Absinken des Grundumsatzes.

Alle hier aufgeführten Punkte sind aber bei einiger Beachtung leicht auszuschalten, besonders bei klinischer Untersuchung. Hält man den Patienten bei der gewöhnlichen fleischarmen Krankenhauskost und vermeidet alle störenden Medikamente, so erzielt man fast immer gleichmäßige, vollverwertbare Grundumsatzwerte, soweit sich der Patient überhaupt für die Untersuchungen eignet. Daß es, wie mehrere Autoren, so besonders Grafe beschreiben, Patienten gibt, die trotz völliger Ruhelage durch eine eigenartige innere Unruhe dauernd gestört werden und sehr wechselnde Grundumsatzwerte zeigen, ist auch mir mehrmals begegnet. Doch ist dieser Zustand meist leicht zu erkennen und wird von den Patienten selbst angegeben. Auch von den seltenen Fällen schweren Versagens des Wärmehaushaltes und der Stoffwechselregulation, bei denen eine deutliche Poikilothermie nachweisbar ist, sei hier abgesehen. Die Erfahrungen mit 2 solchen Patienten haben mich bestimmt, bei allen Stoffwechselpatienten eine genaue Thermometrie über längere Zeit durchzuführen.

Einen der beiden Patienten verdanke ich Professor V. Schilling, der ihn mir zur Stoffwechseluntersuchung überwies¹.

Die Frage der Konstanz des Grundumsatzes bei ein und derselben Person ist — bei Beachtung aller Kautelen — unbedingt zu bejahen. Eine Reihe bekannter Autoren vertreten den gleichen Standpunkt: Lusk und Dubois, A. Loewy, Grafe, Lauter, Lublin, Pollitzer und Stoll, R. Frank und R. Herzger u. a. Eine gewisse Wellenhaftigkeit der Grundumsatzkurve, je nach der Tageszeit der Untersuchungen ist öfter vorhanden (Bornstein, eigene Untersuchungen), doch sind hier die Schwankungen gering und überschreiten $\pm 10\%$ nicht. Wenn man regelmäßig die Patienten 15 Stunden vor der Untersuchung nüchtern läßt, erreicht man sicher Minimalwerte, die durch weiteres Nüchternlassen fast nie unterboten werden. Daß schon kleinste Störungen, wie Lärm, Aufregung, Juckreiz, kleinste Bewegungen, Harndrang, erhebliche Abweichungen verursachen können, wurde schon oben betont und ist öfter beschrieben worden (s. besonders Speck und Leber und Stüve). Was die Bewertung des Grundumsatzes in physiologischer, patho-physiologischer und diagnostischer Beziehung betrifft, werde ich später ausführlich erörtern.

Neben dem Grundumsatz hat die Frage der **spezifisch-dynamischen Wirkung** der Nahrungszufuhr dauernd starkes Interesse beansprucht. Der Begriff der spezifisch-dynamischen Wirkung ist ja bekanntlich von M. Rubner in grundlegenden Versuchen eingeführt und ausgebaut worden. Als erste haben wohl Jaquet und Svenson die Fettleibigen in den Kreis ihrer Untersuchungen einbezogen. Trotz ihres relativ kleinen Materials haben sie die Frage weitgehend gelöst; sie fanden bei normalhohem Grundumsatz eine deutliche Erniedrigung der spezifisch-dynamischen Wirkung gegenüber den Normalpersonen und sprachen dieser Tatsache eine erhebliche Bedeutung für die Entstehung der Fettleibigkeit zu. G. v. Bergmann, Staehelin u. a. konnten dies bestätigen, während Willebrand und besonders v. Noorden keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Normalpersonen feststellten.

F. Reach und später besonders W. Nonnenbruch dachten an eine Verzögerung der spezifisch-dynamischen Wirkung, die aber im Endeffekt doch ein normales Maß ergäbe. An großen Zahlen haben Rolly, Kestner, R. Plaut, Liebesny, Knipping, Dürr, Biedl, H. Bernhardt u. a. mit Sicherheit nachgewiesen, daß bei den meisten Fettsüchtigen (am ausgeprägtesten bei der *Dystrophia adiposo-genitalis*) deutlich niedrige Werte für die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr vorliegen, die sicher ganz überwiegend sich nicht durch eine bloße Verzögerung der Reaktion erklären lassen. Allerdings ergeben sich auch oft normale Werte, besonders bei den Formen der endogenen Fettsucht, die mit Keimdrüseninsuffizienz einhergehen. In der niedrigen spezifisch-dynamischen Wirkung liegt unbedingt ein die Fettsucht begünstigendes Moment vor. Das geht besonders aus der Arbeit von Fr. Rolly hervor, wo am gleichen Patienten zunächst bei normalem Ernährungszustand (56,7 kg) sich eine sehr starke spezifisch-dynamische Wirkung (57%) zeigte, später aber, im Stadium der starken Gewichtszunahme (86,1 kg) nur eine ganz geringe

¹ Siehe V. Schilling und Wischeropp: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 30, Beih. 1, 234 (1926) und Diss. Wischeropp, Berlin 1926.

Steigerung nach Zufuhr der gleichen Kost vorhanden war. Ähnliche charakteristische Beobachtungen liegen leider wohl kaum vor, ich selbst verfüge über 2 Fälle dieser Art mit ebenfalls großen Unterschieden vor und während der Entstehung der Fettleibigkeit. Diese Zahlen erscheinen mir besonders wichtig, da es nur selten möglich ist, das eigentliche Stadium des „Fettwerdens“ zu erfassen und Untersuchungen in dieser Zeit viel mehr aussagen als bei vollentwickelter Fettsucht. Denn hier können die Abwehrvorgänge von seiten des Organismus sehr viel verdecken. Leider haben fast alle Autoren mit anderen Probekosten und verschiedener Berechnung gearbeitet. Es genügt, wie auch kürzlich M. Serejski und S. Jislin betonen, $2\frac{1}{2}$ —3 Stunden nach der Mahlzeit zu untersuchen am besten in $\frac{3}{4}$ stündigen Abständen; spätere Werte sind nur mit großer Vorsicht zu verwerten, da ein Ruhigliegen dann fast unmöglich ist. Will man die späteren Stunden verfolgen, so ist eine Wiederholung bei entsprechender Anordnung vorzuziehen. Die Steigerung wird von dem vorher festgestellten Grundumsatzwert aus berechnet, das Verhältnis der Zahlen nach dem Frühstück (Probekost) zu denjenigen vor dem Frühstück entscheidet. In dieser Berechnung weichen fast alle späteren Untersucher von der ursprünglichen Angabe von M. Rubner ab, der von der zugeführten Nahrung und ihrem Calorienwert ausging. Besonders in der Klinik hat sich die Methode des Vergleichs der Werte mit dem Grundumsatz fast durchweg eingebürgert.

Während die meisten Autoren 200 g Fleisch mit geringen Zulagen verwendet haben, haben meine Patienten nur 100 g gekochtes Rindfleisch in 200 ccm Bouillon, 30 g Butter, 100 g Brot und 3 g Kochsalz erhalten. Diese Probekost wurde stets gern genommen und hat sich gut bewährt.

Ob die Hypophyse die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr regelt, steht dahin. Beobachtungen von R. Plaut und Knipping sprechen dafür, daß eine Verminderung der spezifisch-dynamischen Wirkung auf eine Unterfunktion des Vorderlappens der Hypophyse schließen läßt. Doch sind eine ganze Reihe von Zuständen mit niedriger spezifisch-dynamischer Wirkung erkannt worden, bei denen die Hypophyse nicht gestört erscheint (H. Bernhardt). Zudem kann man durch Thyreoidin die spezifisch-dynamische Wirkung deutlich heben, und zwar manchmal, bevor noch eine Steigerung des Grundumsatzes erkennbar ist (Abelin, Lichtwitz, eigene Untersuchungen). Liebesny fand eine erniedrigte spezifisch-dynamische Wirkung bei Kranken mit sichergestellter Störung der Hypophyse, bei Fettsucht mit Verdacht auf endokrine Genese (besonders hypophysär) und bei Patienten mit Schädigung des autonomen Nervensystems (Raynaudsche Krankheit, Sclerodermie usw.). Sicher ist der gesamte neuroendokrine Apparat von großem Einfluß für die spezifisch-dynamische Wirkung, wie zuerst Abelin betont hat. Er zeigte, daß die gesteigerte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems immer eine Erhöhung der spezifisch-dynamischen Wirkung mit sich bringe. In ähnlichem Sinne sind auch die Versuche von Nakayama, von Bahn (Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Wirkung nach intravenöser Darreichung von Chlorcalcium), von Hanns, Pollitzer und Stolz u. a. zu deuten.

Eine ganze Reihe von Autoren versuchten das Wesen der spezifisch-dynamischen Wirkung näher zu klären. Grafe findet einen Parallelismus

zwischen der Größe der abgespaltenen Aminogruppen und der Stärke des dynamischen Effektes und sieht daher in den bei der Desaminierung freiwerdenden Aminogruppen das wirksame Agens (siehe auch Plaut und Schadow). Terroine und Bonnet konnten dies bestätigen, während Auel die Befunde bestreitet. Lusk, ein ausgezeichneter Kenner des Gebietes, stellt die den vorhandenen Aminosäuren entsprechenden Ketosäuren in den Vordergrund. Burge und seine Mitarbeiter sahen, daß eine Stoffwechselsteigerung, die auf Nahrungszufuhr folgt, immer von einer Zunahme der Blutkatalase (besonders im Leberkreislauf) begleitet ist. Als Ort für die Bildung der Katalase kommt in erster Linie die Leber in Betracht. Da fettsaures Natron keine Steigerung der Katalase verursacht, während die Glyceride es tun, macht er das Glycerin für die oxydationssteigernde Wirkung der Fette verantwortlich. Was das Eiweiß betrifft, so erweisen sich hier die Aminosäuren als katalasesteigernd, und somit als Träger der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes. Für die Kohlehydrate sind die einfachen Zucker wirksam.

Besonders wichtig erscheinen aber die Arbeiten von Meyerhof und seinen Schülern und von Geelmuyden. Meyerhof und seine Mitarbeiter versuchen das Problem am überlebten Gewebe zu klären. Sie sind der Meinung, daß vielleicht, analog den Vorgängen in der Restitutionsphase bei der Muskelarbeit, mit der Desaminierung die Bildung von Zucker einhergeht und die Atemsteigerung mit Kohlenhydratsynthese verknüpft sei. Diese bedeutsamen Resultate erfordern allerdings noch weitere Bearbeitung. In breit angelegter Arbeit widmet Geelmuyden der Entstehung der spezifisch-dynamischen Wirkung ein großes Kapitel. Das Hauptergebnis seiner Überlegungen ist, daß „die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes und des Fettes dadurch entsteht, daß zur Vollführung der Zuckerbildung im intermediären Stoffwechsel eine chemische Arbeit erforderlich ist. Ein Teil dieser Arbeit wird voraussichtlich durch exotherme Reaktionen bei der Zuckerbildung im intermediären Stoffwechsel geleistet werden können. Der Hauptteil entsteht aber durch Kohlenhydratverbrennung und sie wird in beiden Fällen, dem zweiten thermodynamischen Hauptsatz zufolge, ohne Wärmeverlust nicht vollbracht werden können. Dieser Wärmeverlust bildet eben die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes und des Fettes“.

Neben diesen bedeutsamen Erörterungen finden sich bei Geelmuyden aber noch wichtige andere Feststellungen. Er bespricht die Möglichkeiten eines Wegbleibens der spezifisch-dynamischen Wirkung und stellt folgende Sätze auf:

1. Die spezifisch-dynamische Wirkung kann ausbleiben, weil das Eiweiß oder Fett im Tierkörper nicht umgesetzt, sondern gespeichert wird.

2. Der Ausgleich zwischen exothermen und endothermen Vorgängen bei der Überführung des Eiweißes oder Fettes in Kohlenhydrate ist thermodynamisch soweitgehend kompensiert, daß es zu keinem Ausschlag kommt. Doch hält Geelmuyden diese Möglichkeit für sehr unwahrscheinlich.

3. Vielmehr ist an einem kompensatorischen Ausgleich der spezifisch-dynamischen Wirkung mit anderen chemodynamischen Funktionen zu denken, besonders mit denen, die den Grundumsatz selbst bedingen.

Auf diesen letzteren Punkt, den ich für sehr beachtenswert halte, werde ich ausführlich zurückkommen.

Wichtig ist die Feststellung, daß die spezifisch-dynamische Wirkung nach Nahrungszufuhr bei weitem nicht dieselbe Konstanz aufweist, als der Grundumsatz. In der Norm finden sich bei Normalpersonen und genügend Eiweißzufuhr (100—200 g Fleisch, 60—100 g Brot, 10—30 g Butter) 20—30—50% Steigerung (Knipping, Plaut, Dürr, Liebesny, H. Bernhardt u. a.). Rubner, der allerdings nicht vom Grundumsatz, sondern von der Nahrung ausgeht, gibt 30,3% als Durchschnittswert an. Ungleich weitere Grenzen ziehen Boothby (3—30%), Benedict und Carpenter (—1 bis + 31%), Grafe u. a. Magnus-Levy führt 12—19% Steigerung, Lauter 4,5—17,5%, M. Serejski und S. Jislin 17—27%, Pollitzer und Stolz 16% an. Diese beiden letzten Autoren fanden bei 25% der Gesunden eine verminderte oder gar fehlende spezifisch-dynamische Wirkung. Untersucht man ein und dieselbe Person unter gleichen Bedingungen wiederholt, so findet man meist eine ziemliche Konstanz der spezifisch-dynamischen Wirkung (Lauter, Liebesny, Benedict, eigene Untersuchungen). Bei Fettleibigen sind die Schwankungen auch hier etwas bedeutender. Erwähnt sei noch, daß ich bei einigen Vegetarianern (Normale und Fettleibige) auf das Fleischprobefrühstück bei den ersten Untersuchungen sehr hohe Werte erhielt, die bei Wiederholung fast durchweg etwas absanken.

Was die zeitlichen Verhältnisse betrifft, so tritt die maximale Steigerung normalerweise nach 50—70—90 Minuten nach der Nahrungszufuhr auf. Liebesny gibt 60—90 Minuten, R. Plaut 45 Minuten, Serejski und Jislin 30—90 Minuten an. Bei Fettleibigen scheint die Steigerung im ganzen etwas später zu erfolgen als bei den Normalpersonen. Daß man aber gegen Steigerungen, die erst nach 5—6 Stunden auftreten, sehr skeptisch sein muß, wurde schon oben hervorgehoben.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß sowohl Grundumsatz als auch spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr bei ein und demselben Individuum weitgehend konstante Größen darstellen, die man unbedenklich physiologischen und pathophysiologischen Betrachtungen (für den Einzelfall) zugrunde legen kann. Andererseits sind aber bei Vergleich großer Zahlen, die an Normalpersonen und Kranken gewonnen sind, die Schwankungen so groß, daß man bei der Beurteilung der Werte als normal oder anormal sehr vorsichtig sein muß und nur große Ausschläge bewerten darf. Die Benedict-Harrisschen Tabellen stellen sicher einen großen Fortschritt dar, doch muß man 5—10% nach oben und unten als normales Schwankungsbereich anerkennen.

Der Grundumsatz der Mehrzahl der endogenen Fettsüchtigen ist als normal zu betrachten, eindeutig niedrige Werte sind selten. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist bei den Fettsüchtigen häufig niedrig, jedoch stellt dies keineswegs die Regel dar. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist weitgehend von der neuroendokrinen Einstellung des Individuums abhängig; sie allein mit der Hypofunktion der Hypophyse in Zusammenhang zu bringen (R. Plaut), geht nicht an, dazu sind die Verhältnisse viel zu kompliziert.

Allen diesen Feststellungen gebührt für die Theorie und Klinik der Fettleibigkeit großes Interesse; sie reichen aber noch nicht aus, die Pathogenese dieser Erkrankung zu klären.

Insbesondere bleibt weiterhin die Diskrepanz zwischen dem auf dem Grundumsatz + Zulagen nach v. Noorden¹ berechneten Calorienbedarf, der wirklich zugeführten Nahrung und dem Verhalten des Gewichtes des Patienten. Wie sollte es bei normalem Grundumsatz, mehr oder weniger normaler spezifisch-dynamischer Wirkung einerseits und strenger Diät andererseits nicht zur Körpergewichtsabnahme kommen? Darin liegt ja das Wesen der endogenen Fettsucht, daß eine deutlich einschränkende Diät (d. h. eine Diät, die unter dem Calorienwert des errechneten Bedarfs liegt) nicht oder fast nicht zur Abnahme führt, im Gegensatz zu seiner Wirkung bei einer ähnliche Körpermaße zeigenden Normalperson.

Hier ist nun prinzipiell festzustellen, daß für ein derartiges Verhalten: Keine Abnahme bei strenger Diät trotz normal hohem Grundumsatz, zwei Möglichkeiten gegeben sind. In erster Linie denke ich hier an den Wassersalzhaushalt, der oft wenig beachtet wird. Wenn es sich um eine sog. hydrophile Fettsucht handelt, bei der die Wassersalzverhältnisse das Gewicht beherrschen, so kann jede Abnahme trotz strenger Diät ausbleiben, so lange man dem Wassersalzhaushalt keine Beachtung schenkt. Es tritt aber sofort Abnahme ein, sobald man das Flüssigkeitsmaß einschränkt oder gar mit Diureticis (Theocin, Salyrgan u. ä.) eingreift. Von verschiedener Seite sind solche Patienten beschrieben worden (Isaac, v. Noorden, H. Zondek). Sie sind keineswegs selten und bieten, wenn man den Wasserhaushalt berücksichtigt, eigentlich keine Schwierigkeiten. Allerdings kommt auch Kombination mit der gleich zu schildernden Fettsuchtsform vor.

In den Fällen, wo der Wassersalzhaushalt als Ursache sicher ausgeschlossen werden kann, liegt das Stoffwechselproblem klar zutage. Es steht einem errechneten Verbrauchscalorienwert ein gegebener Zufuhrcalorienwert gegenüber und der Vergleich beider Werte ergibt das Resultat: es muß eine Körpergewichtsabnahme eintreten. Wenn sie ausbleibt, so muß eine der Summen falsch sein. Auf der Seite der Nahrung kann ein wesentlicher Fehler nicht liegen. Die Calorienwerte für Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate sind so gesichert, daß Abweichungen unmöglich sind. Auch für die Annahme, daß es im menschlichen Organismus unter Umständen noch zu weiteren chemischen Prozessen kommen könnte, bei denen Energien frei würden, vielleicht Salzreaktionen oder Zersetzungen niederer Verbindungen, die mit starker Wärmetönung verlaufen könnten, liegt kein Anhalt vor. Die bei der Nahrungsaufnahme und Verwertung ablaufenden Prozesse sind bei den Normalen und Fettsüchtigen rein chemisch betrachtet, nicht verschieden. Also muß man sich an den anderen Faktor halten: der errechnete, angenommene Calorienwert des Bedarfs.

Hier liegen in der Regel drei Berechnungswege vor. Die meisten Autoren gehen vom Gewicht aus und nehmen, auf den bekannten Arbeiten von Rubner, Tigerstedt u. a. fußend, an, daß ein Erwachsener bei mäßigem Fettgehalt pro Tag und Kilo des Körpergewichtes bei völliger Ruhe: 22—25 Calorien, bei Zimmerruhe: 32—38 Calorien, bei mäßiger Arbeit: 35—45 Calorien und bei starker Arbeit 50—70 Calorien bedarf. Handelt es sich nun um einen Fettleibigen, so kann man natürlich bei der Berechnung nicht ohne weiteres vom Körpergewicht ausgehen, da das Fett als Reservematerial des Körpers an

¹ v. Noorden: l. c. S. 47.

dem Stoffwechsel der lebenden Zellen nicht oder fast nicht teilnimmt. Hier wird daher das sog. Normalgewicht herangezogen, das oben ausführlich besprochen wurde.

Der zweite Weg bezieht die Wärmeproduktion nicht auf das Körpergewicht, sondern auf die Körperoberfläche (M. Rubner). Der Energiewechsel des Menschen für einen Quadratmeter Körperoberfläche beträgt bei Hunger und Ruhe 1042, bei mittlerer Kost und Ruhe 1189, bei mittlerer Arbeitsleistung 1399 Calorien. Diese Berechnungsart ist der obigen überlegen, viele Fehlermöglichkeiten werden vermieden, Schwierigkeit macht nur die Feststellung der Körperoberfläche. Benutzt man dabei eine Formel, die nur das Gewicht berücksichtigt, so ist — was die Schwierigkeit bei der Fettsucht betrifft — nur wenig gewonnen. Dies gilt z. B. für die bekannte Meehsche Formel:

$$O = K \sqrt[3]{W^2}$$

O = Körperoberfläche in cm^2 , K = Konstante (beim Menschen = 12,3),
W = Körpergewicht in g.

Empfehlenswert ist daher besonders die Formel nach Du Bois:

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

P = Gewicht; L = Körperlänge in cm.

Angeführt sei hier auch die nach biometrischen Prinzipien gewonnene Formel für den Grundumsatz von Benedict und Harris. Der Grundumsatz (in Calorien) ergibt sich hier als Funktion des Gewichtes (w in kg), der Körpergröße (s in cm) und des Alters (a in Jahren). Die Formeln lauten:

$$66,4730 + 13,7516w + 5,0033s - 6,7550a, \text{ für Männer}$$

$$\text{und } 655,0955 + 9,5634w + 1,8496s - 4,6756a, \text{ für Frauen.}$$

Betreffs näherer Einzelheiten verweise ich auf die Zusammenstellung von G. Lehmann im Handbuch der Biochemie (Oppenheimer).

Der dritte Weg geht von dem bei der betreffenden Person festgestellten Grundumsatz aus. Zu dieser Größe sind bestimmte Zusätze nötig, um den wahren Tagesverbrauch zu ermitteln, so z. B. ein Zuschlag von etwa 12,5% für mäßige Normalernährung und strenge Bettruhe. Ähnliche Berechnungen hat besonders v. Noorden gepflegt. Bei Fettsüchtigen geht er dabei vom Normalgewicht aus, nimmt den diesem Gewichte entsprechenden Grundumsatz und addiert 20% hinzu. In diesem Werte erblickt er dann den Grundumsatz für den Fettsüchtigen, den er dann den weiteren Berechnungen für den Tagesbedarf bei Bettruhe, mittlerer Arbeit usw. zugrundelegt.

Es gibt also mehrere Wege, die, wenn sie auch nur Annäherungswerte vermitteln, doch einen gewissen Anhalt geben, und eine Beurteilung der gefundenen Größen erlauben. Ihnen allen ist gemeinsam — und das ist besonders zu betonen — daß für alle Sonderleistungen (Nahrungszufuhr, Arbeit) ganz bestimmte Zusätze zu dem sog. Grundumsatz gemacht werden. Diese Zusätze, deren Höhe bei den einzelnen Verfahren allerdings etwas differiert, erweisen sich bei genauer Betrachtung als erheblich, ja als ausschlaggebend. Wir werden im weiteren sehen, daß hierin ein wichtiger Punkt für die Beurteilung der oben gekennzeichneten Diskrepanz liegt.

Zum ersten Male habe ich vor etwa 4 Jahren bei einer stark fettleibigen Patientin (*Dystrophia adiposo-genitalis*) mit erheblich mehr negativer, als positiver spezifisch-dynamischer Wirkung die Überzeugung gewonnen, daß unsere

bisherige Auffassung vom Grundumsatz und den Sonderleistungsreaktionen (spezifisch-dynamische Wirkung) den wirklich dabei statthabenden Stoffwechselforgängen oft nicht gerecht wird. Die mehrmalige Wiederholung der Untersuchung bei dieser Patientin ergab stets den gleichen Befund. Seitdem bin ich dauernd dieser Frage nachgegangen und bin heute in der Lage, auf neue Gesichtspunkte hinzuweisen.

Wenn ich nun zu meinen fettleibigen Patienten übergehe, die mir dank der Zusendung von seiten vieler Kollegen, reichlich zur Verfügung standen, so muß ich erst einige grundsätzliche Gesichtspunkte erörtern.

Alle Patienten, die irgendwie erhebliche sekundäre Störungen aufwiesen (Myodegeneratio cordis usw.), oder von der Fettsucht unabhängige Leiden zeigten, wurden von den Stoffwechselfersuchen von vornherein ausgeschlossen. Dies war besonders für die Arbeitsversuche von Wichtigkeit, wo Herzgefäßstörungen das Bild bekanntermaßen sehr beeinflussen.

Die Fettleibigkeit stellt ja eine von den Krankheiten dar, bei der die Übergänge zur Norm fließend sind, ja ein und derselbe Patient kann in einer Population als fettsüchtig, in einer anderen als normal gelten. Die Definition, die v. Noorden an den Anfang seines Werkes gesetzt hat, zeichnet die Verhältnisse treffend. Meine hier aufgeführten Patienten kamen sämtlich wegen Beschwerden von seiten ihrer Fettleibigkeit, zum großen Teil war die Fettsucht hochgradig.

Allgemein teilt man die Fettsucht heute ein: in exogene Fettsucht (Mastfettsucht usw.), in endogene Fettsucht (endokrine, konstitutionelle), und in Mischfälle dieser beiden Formen.

Die Mischfälle stellen wohl die häufigste Form der Fettsucht vor.

Die eingehendere Diagnostik der endogenen Fettsucht (und der Mischformen) wird sehr verschieden geübt. Im großen ganzen ist folgende Einteilung, — bei der ich mich an H. Zondek anlehne —, je nach der beteiligten endokrinen Drüse oder Nervensystem angezeigt:

1. Thyreogene Fettsucht: im ganzen selten, betrifft meist Frauen.

Hauptsymptome: mehr oder weniger deutliche Erniedrigung des Gasstoffwechsels, dauerndes Kältegefühl, Rauigkeit der Haut, Haarausfall, Pulsverlangsamung, mangelnde Schweißsekretion usw.

Manchmal erkennt man erst an der erstaunlichen Wirkung der Schilddrüsendarreichung, daß es sich um eine thyreogene Fettsucht gehandelt hat.

2. Dystrophia adiposo-genitalis (Fröhlichsche Krankheit).

Sie ist heute allgemein so bekannt, daß eine weitere Erörterung hier unterbleiben kann. Erwähnt sei nur die typische Fettverteilung, der meist normale, ja oft hohe Gaswechsel, die niedrige spezifisch-dynamische Wirkung und das Fehlen von Störungen des Wassersalzstoffwechsels bei den typischen Fällen. Biedl unterscheidet bekanntlich eine rein cerebrale und eine rein hypophysäre Form der Dystrophia adiposo-genitalis. Doch dürften auch hier die Mischformen häufig sein, so wie Marañon dies vor 2 Jahren betont hat.

3. Die hypophysär-cerebral-periphere Fettsucht (Salzwasserfettsucht) nach H. Zondek. Hauptsymptome: typische Fettverteilung am Rumpf bei verhältnismäßig mageren Extremitäten, normaler oder gesteigerter Gaswechsel, ausgesprochene Störungen des Wassersalzhaushaltes im Sinne der

Neigung zur Retention, Hirndruckerscheinungen (Kopfschmerz, Übelsein, Erbrechen, Bradykardie usw.), spezifisch-dynamische Wirkung meist etwas niedrig.

In dieser Gruppe sind sicher Fälle verschiedener Genese enthalten. Im Vordergrund steht aber das System: Hypophyse—Cerebrales Stoffwechselzentrum (Zwischenhirn). Die Schwierigkeit dieses ganzen Gebietes erhellt deutlich aus dem Satze von H. Zondek¹: „Gewisse Formen endokriner Adipositas können äußerlich unter gleichen oder ähnlichen Symptombildern zutage treten, ohne daß ihnen eine einheitliche Pathogenese zugrunde liegt. Die Adipositas kann, worauf bereits hingewiesen wurde, einmal von Erkrankungen bestimmter Inkretdrüsen (Hypophyse, Thyreoidae), ein zweites Mal vom Zwischenhirn, ein drittes Mal von den inkretorischen Erfolgsorganen ausgehen, endlich aber durch irgendwelche, das physiologische Zusammenspiel der genannten Systeme störende Alterationen hervorgerufen sein (Störungen der vegetativen Leitungsbahnen, der Kolloidstruktur der Zelle des Erfolgsorgans usw.).“

4. Die genitale Fettsucht (Eunuchoidismus). Hauptsymptome: typische Fettverteilung, aber ohne Freibleiben der Extremitäten. Gaswechsel meist etwas vermindert; spezifisch-dynamische Wirkung überwiegend eher hoch als niedrig. Oftmals erhebliches Längenwachstum. Keine Störungen des Wasser-salzhaushaltes.

Die Differentialdiagnose gegenüber den hypophysären Fällen ist nicht immer einwandfrei möglich.

5. Adipositas dolorosa (Dercumsche Krankheit).

Meiner Ansicht nach wäre es empfehlenswert, die Diagnose, Dercumsche Krankheit nur auf die Fälle zu beschränken, bei denen sich findet:

a) Mehr oder weniger lokalisierte, meist symmetrisch angeordnete Fettlager, die ein ganz eigenartiges höckriges, traubenartiges, ziemlich festes Fettgewebe bieten, das sich vom normalen Fettgewebe deutlich unterscheidet. Diese Fettlager schmerzen spontan (meist in Anfällen) und auf Druck.

b) Ausgesprochene Mattigkeit und Körperschwäche, die so weit gehen kann, daß die Patienten fast bettlägerig werden.

c) Psychische Störungen, meist in Form von Gereiztheit und Neigung zu Depression.

Bei solcher Handhabung würde die Diagnose Adipositas dolorosa sicher sehr selten sein.

6. Fettsucht auf Grund einer pluriglandulären Insuffizienz.

Es ist heute sicher gestellt, daß die pluriglanduläre Insuffizienz besonders in den ersten Abschnitten der Krankheit mit hochgradiger Fettsucht verlaufen kann. Der übrige Symptomenkomplex der pluriglandulären Insuffizienz ist, je nachdem welche Drüse in erster Linie gestört ist, verschieden. Fast jeder Krankheitsfall stellt eine besondere Kombination dar. Wichtig ist noch zu betonen, daß diese Fettsucht in den späteren Stadien der Krankheit oft ganz plötzlich spontan zurückgeht, und es nun doch noch zu dem gewöhnlichen Bild der pluriglandulären Insuffizienz mit starker Abmagerung kommt, die ganz ähnliche Grade erreichen kann, wie bei der hypophysären Kachexie.

¹ Zondek: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. 2. Aufl., S. 198. Berlin: Julius Springer 1926.

7. Ganz kurz seien nur erwähnt die pankreatogene, die pineale und die Nebennierenfettsucht.

Die beiden letztgenannten gehören zu großen Seltenheiten, doch sind im Schrifttum einige sichere Beobachtungen niedergelegt, bei denen es sehr wahrscheinlich ist, daß die Fettleibigkeit tatsächlich mit den Störungen dieser Inkretedrüsen in Zusammenhang gestanden hat. Daß das Pankreas inkretorisch mit gewissen Fettsuchtsformen etwas zu tun hat, ist wohl sicher gestellt (W. Falta); doch fehlt klinisch noch die Möglichkeit klarer Diagnostik. Die Tatsache, daß man mit Insulin Mastkuren erfolgreich durchführen kann, ist meiner Meinung nach noch kein Beweis für die Existenz einer primär pankreatogenen Fettsucht. Kürzlich beschriebene Fälle von Hyperinsulinismus¹ gingen ohne erhebliche Fettsucht einher. In diesen Fällen konnte eine Mehrproduktion von Insulin ganz sicher nachgewiesen werden. Es hätte den Anschauungen von Falta entsprechend sich eine erhebliche Fettleibigkeit entwickeln müssen.

Der Begriff „konstitutionelle Fettsucht“ ist aus der Klinik fast ganz verschwunden, während er allerdings von den Physiologen (z. B. R. Plaut) immer wieder verwendet wird. Mit Recht schreibt L. Lichtwitz, daß der früher häufig gebrauchte Ausdruck „konstitutionelle Fettsucht“ als Gegensatz zur exogenen Fettsucht das Gesamtgebiet keineswegs so umfaßt, wie der von C. v. Noorden inaugurierte Begriff der endogenen Fettsucht. Diese Bezeichnung verdient unbedingt den Vorzug, weil oft auch erworbene Veränderungen die Krankheit hervorrufen. Somit könnte man die endogene Fettsucht einteilen in konstitutionelle und nichtkonstitutionelle (etwa auch konditionelle genannt). Ein solches Vorgehen wäre an sich berechtigt und erstrebenswert. Es ist aber bekanntermaßen oft unmöglich festzustellen, ob die Veränderungen, die die endogene Fettsucht bedingen (also z. B. Störung einer Inkretedrüse), angeboren oder erworben sind. So ist es völlig berechtigt, den Begriff konstitutionelle Fettsucht in der klinischen Diagnostik im ganzen möglichst zu meiden.

Die eben erörterten Einteilungsprinzipien der Fettsucht, insbesondere der endogenen Fettsucht, sind noch keineswegs befriedigend. Krankheitsbilder, die nicht mit Sicherheit eingruppiert werden können, sind gar nicht selten und zwingen, auch bei Anwendung aller diagnostischen Möglichkeiten, bei der einfachen Diagnose „endogene Fettsucht“ zu bleiben. Oftmals ist es auch schwierig zu entscheiden, welche endokrine Störung vorherrscht und somit in der Diagnose hervorgehoben werden soll. Besonders sind es Zustände von hypophysärcerebraler Fettsucht, bei denen die Keimdrüsen erheblich gestört sind, und die Frage auftaucht, ob die Keimdrüsenschädigung nur sekundär aufgefaßt werden soll. Überhaupt sind ja die Fälle von rein ovarieller Fettsucht verhältnismäßig selten. Wenn hier auch einige differentialdiagnostische Punkte, wie der Hochwuchs usw., gegeben sind, so reichen sie indes keineswegs aus. Auch H. Zondek betont mehrmals die großen Schwierigkeiten der endgültigen Einreihung mancher dieser Fettsuchtsformen. Vorderhand müssen wir uns oft mit einer gröberen Gruppierung begnügen, da es nicht gelingt, die einzelnen Faktoren klar zu erkennen und in ihrer Wertigkeit in bezug auf die Pathogenese zu beurteilen.

¹ Siehe besonders Wilder (Rochester, Min.) auf dem Internistenkongreß Wiesbaden 1928.

II. Erweiterung und Ergänzung der bisherigen Ergebnisse durch eigene Untersuchungen.

Wie schon oben erwähnt, war der erste Anlaß, meine Studien über die Fettleibigkeit in eine ganz bestimmte Bahn zu lenken, der Befund einer deutlichen negativen spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungszufuhr. Die Feststellung der spezifisch-dynamischen Wirkung ist seitdem bei fast allen Fettsüchtigen (auch bei den ambulanten Patienten) durchgeführt worden und zwar stets mit der Mischkost von 100 g gekochtem Rindfleisch in 200 ccm Bouillon, 30 g Butter, 100 g Brot und 3 g Kochsalz. In einer Reihe von Fällen wurden außerdem Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratbelastungen durchgeführt, und zwar mit 200 g Rindfleisch in 200 ccm Bouillon, mit 100 ccm reinem Olivenöl und mit 100—200 g Traubenzucker.

Der Gasstoffwechsel wurde regelmäßig vor der Mahlzeit (nüchtern, meist in 2 Ableitungen) und 1 und 2 Stunden nach der Mahlzeit, oft auch nach der 3. und 4. Stunde untersucht. Bei einer ganzen Reihe von Patienten wurden die Ableitungen halbstündlich vorgenommen. Die Berechnung erfolgte derart, daß die gefundenen Nüchternwerte zugrundegelegt wurden und die Abweichung der späteren Untersuchungen in Prozenten ausgedrückt wird. Der höchste Wert ist maßgebend. Er zeigt sich meist eine Stunde nach der Mahlzeit (s. auch oben). In den Tabellen sind die Werte für die spezifisch-dynamische Wirkung mit verzeichnet.

Im ganzen erhält man bei den Fettleibigen niedrige Werte für die spezifisch-dynamische Wirkung. Es kommt gar nicht selten vor, daß die spezifisch-dynamische Wirkung praktisch genommen gleich Null ist; eine ausgesprochene negative spezifisch-dynamische Wirkung ist jedoch selten. Dabei tritt zunächst eine kleine Steigerung ein, die aber sehr bald, oft schon nach einer halben bis einer Stunde von einer deutlichen Senkung unter den Anfangswert abgelöst wird, die dann meist 2—3 Stunden anhält. Wichtig ist es noch hervorzuheben, daß diese Befunde sich stets bei Fettleibigen mit relativ hohem Grundumsatz fanden und fast stets Patienten mit *Dystrophia adiposo-genitalis* (Fröhlich) oder mit cerebraler hypophysärer Fettsucht (H. Zondek) betrafen. So wichtig diese Befunde einer negativen Phase nach Nahrungszufuhr sind, so gewinnen sie doch erst an Interesse durch die gleichsinnigen Verhältnisse bei den Arbeitsstoffwechselversuchen an Fettleibigen.

Es ist verwunderlich, daß die körperliche Arbeit bisher in der Klinik so selten stoffwechselanalytisch angegangen worden ist, beeinflußt sie doch die Stoffwechsellage eines Individuums ungleich stärker und nachhaltiger als die Nahrungszufuhr. Die Untersuchung dieser Verhältnisse verspricht also einen besonders wertvollen Einblick in das calorische Geschehen. Bisher liegen an Fettleibigen nur vereinzelte Versuche vor.

So haben Jaquet und Svenson (l. c.) im Anschluß an ihre bekannten Versuche über die Wirkung der Nahrungszufuhr bei Fettsüchtigen auch dem Arbeitsstoffwechsel Beachtung geschenkt. Eigentlich sind es nun 3 Versuche an einem fettleibigen Patienten, die durchaus ins Gebiet der Norm fallende Werte an Gasstoffwechselsteigerung während der Arbeitsleistung (Stufensteigen!) ergaben. Auch die auf Rubners Anregung durchgeführten Versuche von Brodien und Wolpert zeigten das gleiche. Bei diesen an einer fettleibigen

Versuchsperson erfolgten Untersuchungen wurde der Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit großes Interesse zugewendet und in dieser Hinsicht wichtige Ergebnisse erzielt: „Ein Mensch mit reichem Fettpolster zeigt sich nach unseren Versuchen hinsichtlich des Ertragens von hohen Temperaturen in der Ruhe, namentlich aber während der Arbeit als minderwertig Die Grenze seiner körperlichen Leistungsfähigkeit war durch die Temperaturgrenze von 28 bis 30° C gezogen; aber wir dürfen vermuten, daß er auch an dieser Grenze zu wirklich anstrengender Arbeit nicht tauglich war, wenigstens nicht in Kleidung. Die Kleidung lastete schwer auf dem Menschen und steigerte den Nachteil der umgebenden hohen Temperatur und Feuchtigkeit.“ Die Kenntnis dieser Befunde kam mir bei Festsetzung meiner eigenen Versuchsanordnung sehr zustatten.

Es ist, wie schon erwähnt, in den weiteren Jahren klinisch sehr wenig auf diesem Gebiete gearbeitet worden, so reichliche Versuche an Normalpersonen von seiten der Physiologen auch vorhanden waren. Hingewiesen werden muß aber hier besonders auf die großangelegte Arbeit von S. Lauter über die Genese der Fettsucht.

Lauter glaubt auf Grund seiner Untersuchungen das gesamte Fettsuchtsproblem auf eine relativ einfache Formel bringen zu können. Als durchaus überragenden Faktor sieht er das Sparen des Fettleibigen an Bewegungen an und vermißt jeglichen grundlegenden Unterschied zwischen exogener und endogener Fettsucht. Auf diese Befunde wird weiter unten ausführlich zurückzukommen sein. Hier interessieren die Ergebnisse seiner Arbeitsversuche an Fettsüchtigen, die allerdings nicht sehr zahlreich sind. Aus seinen Angaben (zum Teil zitiert) ergibt sich, daß die Arbeit (mittelschwere Leistung am Zuntzschen Bremsenergometer) für die Fettleibigen eine kolossale Anstrengung bedeutet, daß Puls und Atmung stark in die Höhe gehen, und daß die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches sehr viel länger anhält als bei Normalen. Während der Arbeit wurde der Gaswechsel leider nicht verfolgt. Menschen mit starkem Fettansatz verbrauchen also unter der Arbeit mehr Sauerstoff als normale, der Fettsüchtige reagiert also mit stärkeren Verbrennungen: „er müßte also ceteris paribus durch Arbeit mehr an Gewicht verlieren als ein Normaler. Wenn er an Gewicht zunimmt, so ißt er entweder mehr, oder er arbeitet weniger.“

Die Versuche Lauters zeichnen sich vor denen von Jaquet und Svenson dadurch aus, daß er dieselbe Übung an Normalen und an Fettsüchtigen durchführt und so Vergleichswerte schafft, während die genannten Autoren auf Kontrolluntersuchungen verzichteten und sich bei ihren Berechnungen auf Angaben anderer Experimentatoren stützten, die ähnliche Steigarbeit mit Normalpersonen vorgenommen hatten. In diesem Vorgehen liegt natürlich eine gar nicht zu übersehende Fehlermöglichkeit. Auch Haußleiter, der mit 2 Fettsüchtigen Arbeitsversuche anstellte, unterließ jegliche Paralleluntersuchungen an Normalen, so daß die richtigen Vergleichsmöglichkeiten fehlen.

In allerletzter Zeit hat sich H. Geßler¹ mit dem Problem der Ökonomie der Muskelarbeit bei Fettsüchtigen befaßt. Die Arbeit erschien, als meine Untersuchungen schon fast abgeschlossen waren. Die Versuche Geßlers sind auf breiter Basis nach Besprechung aller Möglichkeiten aufgebaut. Er betont

¹ Geßler H.: Klin. Med. 157, 36 (1927). Z. Biol. 86 (1927) u. Dtsch. Arch.

mit Recht, daß die Versuchspersonen an die Übung gewöhnt sein müssen, daß die Leistung nicht so schwer sein darf, daß Überanstrengung und Ermüdung eintreten können. Da er einerseits mit, andererseits ohne Belastung die Übung ausführen läßt, erhält er die Möglichkeit, den Wirkungsgrad direkt zu berechnen. Einen gewissen Nachteil möchte ich in der Anwendung der Arbeitsleistung als Armübung sehen, da hierdurch leicht die gleichmäßige Atmung gestört wird. Außerdem fehlen Untersuchungen in der Nachperiode; der Autor glaubte, auf sie verzichten zu können, da der Sauerstoffmehrverbrauch nach Abschluß der Übung sehr schnell absank. Eine ganze Reihe wichtiger Ergebnisse liegen aus diesen Untersuchungen vor: bei den Versuchen an Gesunden zeigte sich ein großer Einfluß des Alters; junge Leute verbrauchen sehr viel mehr Energie als ältere. Vom 40.—45. Lebensjahre ab ändern sich die Verhältnisse besonders tiefgreifend. Es ist daher bei dem Vergleich verschiedener Personen streng auf das Lebensalter zu achten. Dieser Unterschied des Alters fand sich auch bei den Fettleibigen. Besonders interessant aber ist der Vergleich der Resultate bei den Fettsüchtigen mit den Normalpersonen. Es kamen im ganzen 8 Fettleibige zur Untersuchung, die, soweit aus den Mitteilungen ersichtlich ist, sämtlich in das Gebiet der endogenen Fettsucht gehören. Die Fettsüchtigen wiesen eine erheblich geringeren Sauerstoffmehrverbrauch für dieselbe Hubarbeit auf, als gleichaltrige gesunde Versuchspersonen, und zwar brauchten die Fettleibigen etwa ein Fünftel weniger an Energie. Eine verzögerte Nachwirkung der Arbeit (wie sie Lauter beschrieben hat, s. oben) wird abgelehnt, da die absoluten Werte für den Sauerstoffverbrauch bei Belastung gar nicht höher sind als bei den Gesunden. Auch die Ernährung in den Vortagen¹ kommt als Ursache der Abweichungen nicht in Betracht. H. Geßler hält somit einen besseren Wirkungsgrad der Arbeitsleistung bei endogener Fettsucht für bewiesen und glaubt, daß diese Tatsachen auch pathogenetisch von Einfluß sein könnte. In einer anschließenden kurzen Arbeit spricht sich H. Geßler zur Entstehung der Fettsucht aus; hier sind eine Reihe durchaus beachtenswerter Gedankengänge entwickelt, auf die später eingegangen werden soll.

Meine eigenen Untersuchungen wurden mit einer leichten, bis höchstens mittelschweren Arbeitsleistung unternommen, die sich schon an vielen Normalpersonen und Patienten verschiedenster Art (besonders Schilddrüsenkranken) gut bewährt hatte. Eine solche Arbeitsleistung hat große Vorzüge: sie ist den Leistungen des alltäglichen Lebens adäquat; sie vermeidet Überanstrengungen und damit eine ganze Reihe von Fehlermöglichkeiten; sie läßt aber auch alle die feineren Regulationsmechanismen des Stoffwechsels erkennen, die bei starken Anstrengungen völlig verdeckt werden. Ich möchte in dieser Beziehung an die Funktionsprüfungen des autonomen Nervensystems erinnern. Wenden wir große Dosen von Adrenalin an, so ergeben sich fast keine Unterschiede bei den einzelnen Individuen, die „toxischen“ Erscheinungen des Medikamentes stehen durchaus im Vordergrund, der Regulationsmechanismus des Organismus wird zeitweise völlig ausgeschaltet. Nur bei kleinen Dosen, die den physiologisch wirksamen Mengen adäquat sind, zeigt sich das feine Regulationsspiel und damit klare Unterschiede der einzelnen Organismen. Ich habe in meiner

¹ Vgl. Krogh und Lindhard: *Biochem. J.* 14, 290 (1920).

Arbeit über die funktionelle Diagnostik der endokrinen Erkrankungen ausführlich auf diesen Punkt hinweisen können. Diese Anschauungen haben sich auch hier völlig bewährt. Übungen, die zu einer sichtlichen Überanstrengung der Patienten führen, rufen abnorme Verhältnisse hervor. Der Sauerstoffmehrerbrauch ist überaus gesteigert und schwankt bei Wiederholungen meist sehr stark. Die Gesetzmäßigkeiten der einfachen Regulation der Muskelarbeit sind hier durch Hinzutreten vieler neuer Faktoren völlig durchbrochen.

Es ist weiterhin sehr wichtig, die Gasstoffwechselverhältnisse während der Arbeit zu studieren, was ja bei leichten Übungen gut möglich ist. Nur so kann man die primäre Wirkung erkennen und ausschließen, daß von vornherein Unterschiede bestanden haben.

Unsere Versuche wurden sämtlich mit dem Zuntz - Geppertschen Respirationsapparat ausgeführt. Es wurden nur solche Personen untersucht, die genau an die Methodik gewöhnt waren, und deren Grundumsatz schon mehrmals bestimmt und als konstant gefunden war. Bei der Wahl der Arbeitsleistung schien es ratsam, Übungen zu nehmen, bei denen die Atmung möglichst wenig gestört wurde. So zogen wir Übungen mit den Beinen vor, da Bewegungen der Arme ein ruhiges und regelmäßiges Atmen erschweren, so daß Fehlerquellen entstehen können. Nach der Erprobung mehrerer Übungen erwies sich die folgende Übung als besonders geeignet:

Bei der in normaler Rückenlage befindlichen Versuchsperson wird an jedem Fuß mittels einer über dem Knöchel leicht anliegenden Manschette eine Schnur befestigt, die über am Fußende des Bettes angebrachte gut geölte Rollen läuft und mit je 2 Kilo Gewicht belastet ist. Die Übung besteht im Anziehen des Beines durch Beugen bis zu einer bestimmten Marke, so daß das Gewicht um 50 cm gehoben wird. Die Übung wird 16mal in einer Minute ausgeführt und zwar wechseln die Beine stets nach 4 Übungen. Wir sehen in dem Heben des Gewichtes weniger eine Belastungsübung als eine Möglichkeit, ein annäherndes Gleichbleiben des Muskeltonus zu erzielen. Alle Versuchspersonen wurden in Vorversuchen mit der sehr leichten Übung vertraut gemacht. Die Temperatur des Untersuchungsraumes wurde stets auf 20—21° C gehalten.

Die Ausführung der Versuche, die stets morgens am 12—16 Stunden nüchternen Patienten stattfanden, gestaltete sich folgendermaßen: Nach einer mindestens einstündlichen, bequemen Ruhelage, wobei alle störenden Momente (Bewegungen, Geräusche, beengende Kleidung, Harndrang usw.) strengstens vermieden werden, wird der Grundumsatz des Patienten in gewöhnlicher Weise bestimmt. Dann wird mit der Übung begonnen. Da erfahrungsgemäß die Einstellung des erhöhten Sauerstoffverbrauches während einer gleichmäßigen, nicht zu schweren Arbeit nach etwa 3 Minuten erreicht ist, haben wir erst 4—5 Minuten nach Beginn der Übung den Sauerstoffverbrauch bestimmt, d. h. mit der Einleitung der Ausatemungsluft in die Analysenapparate begonnen. Die Arbeit endete, wenn die Einleitung durchgeführt war; im ganzen wurde sie 10—12 Minuten durchgeführt. Besondere Aufmerksamkeit schenken wir der Erholungsperiode. Daher ließen wir die Patienten sofort nach Beendigung der Übung wieder völlige Ruhelage einnehmen, bestimmten den Sauerstoffverbrauch in den ersten Minuten der Ruhe und leiteten weiterhin in größeren Abständen (10 Minuten, $\frac{1}{2}$ Stunde, $\frac{3}{4}$ Stunde, $1\frac{1}{2}$ Stunden und eventuell noch später, vom Ende der Übung an gerechnet) die Ausatemungs-

luft ein. Bei geschickter Ausnützung der Analysenapparate ist ein solches Vorgehen am Zuntz - Geppertschen Apparat möglich. Jeder einzelne Versuch über den Arbeitsstoffwechsel setzt sich somit zusammen aus einer Grundumsatzbestimmung, dem eigentlichen Arbeitsversuch und mehreren anschließenden Ruheversuchen. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt, deren Anlage so klar ist, daß sich eine Erläuterung der einzelnen Kolumnen erübrigt.

Tabelle 1 zeigt die Resultate, die mit der eben geschilderten Übung an Normalpersonen und Schilddrüsenkranken gewonnen sind. Diese Versuche entstammen zum Teil einer gemeinsam mit H. Schlesener veröffentlichten Arbeit über den Einfluß gestörter Schilddrüsenfunktion auf den Arbeitsstoffwechsel. Sie sollen hier in der Hauptsache nur als Vergleichsmaterial für die Versuche an den Fettleibigen dienen.

Immerhin sei erwähnt, daß sich mit dieser Übung bei den Normalpersonen (bei Berücksichtigung des Alters) eine ziemliche Konstanz der Ergebnisse zeigte, die wesentlich größer ist als bei den Stoffwechseluntersuchungen nach Nahrungszufuhr (spezifisch-dynamische Wirkung), was für die Beurteilung des ganzen Gebietes sehr wichtig ist. Die Schilddrüse erwies sich von großem Einfluß auf den Arbeitsstoffwechsel¹. Die Tierexperimente von Curtis an Ratten und die Untersuchungen von W. Boothby und Irene Sandiford, von Plummer und W. Boothby und schließlich von W. Gløse sprechen ja auch in diesem Sinne. Die leichten und mittelschweren Basedowkranken und Hyperthyreosen weisen für ein und dieselbe Arbeit einen größeren Energieverbrauch auf als die Normalen. Allerdings finden sich auch Fälle mit leichtem Hyperthyreoidismus, die einen normalen Sauerstoffmeherverbrauch zeigen. Die Patienten mit Morbus Basedow gravis bieten durchweg einen auffallend hohen Energieverbrauch, der manchmal das Doppelte der Norm erreicht. Im Gegensatz hierzu ist bei den Myxödematösen der Arbeitsmeherverbrauch sehr gering. Bei den Hyperthyreosen ist zudem das Absinken des Sauerstoffverbrauches in der Erholungsperiode im Durchschnitt gegenüber den Normalpersonen verlangsamt, wodurch sich die Ökonomie der Arbeitsleistung bei ihnen noch erheblich verschlechtert.

Am Ende der Tabelle sind noch einige Untersuchungen an pluriglandulären Störungen, an multipler Sklerose und schließlich an 2 Patienten mit Mastfettsucht erwähnt. Bei den pluriglandulären Fällen stand die Hypothyreose neben der Hypophysenstörung im Vordergrund, dies erklärt wohl die auffallend niedrigen Werte. Eigenartigerweise zeigt auch die Patientin mit multipler Sklerose einen ausnehmend geringen Arbeitsmeherverbrauch. Die Ergebnisse bei der Mastfettsucht sind eher erhöht zu nennen, außerdem sinkt hier der Sauerstoffmeherverbrauch langsamer ab.

Die beiden folgenden Tabellen zeigen die Resultate bei der endogenen Fettsucht. Die Einteilung der Patienten ist nach den oben angeführten Grundsätzen vorgenommen und wird ergänzt durch die am Ende der Arbeit angefügten kurzen Krankenberichte. Die Beurteilung der Resultate ist schwierig. Der Grundumsatz liegt bei den meisten Patienten durchaus im Gebiet der Norm. Zum Vergleich sind in erster Linie die Tabellenwerte nach Benedict mit den wirklichen Gewicht herangezogen, in zweiter Linie unter Zugrunde-

¹ Schlesener: Z. klin. Med. 107, 133 (1928).

Tabelle 1

Nr.	Name	Alter	Größe cm	Gewicht (nackt) kg	Klinische Diagnose	Grundumsatz (Calorien)	Abweichung gegenüber Benedict
1.	Frl. Sch.	26	159	51,0	Normalperson	1311,7	— 0,33
2.	Ki. H.	11	140,5	36,5	„	1340,5	
3.	Herr R.	32	168,0	65,3	„	1601,5	+ 0,85
4.	Frau Dr.	26	163	58,7	„	1354,3	— 2,99
5.	Kn. St.	16	169	67,5	Leichte Hyperthyreose	1793,5	—
6.	Frl. R.	18	156,5	59,0	Basedow levis	1386,9	—
7.	Frl. W.	30	163	42,0	Endokrine Magersucht, Thyreotoxikose	1319,0	+ 8,29
8.	Frau N.	25	161	49,0	Morbus Basedow	1624,5	+24,48
9.	Frl. D.	21	167	48,8	„	1831,7	+37,41
10.	Frau W.	50	163	38,8	Basedow gravis	1550,9	+41,76
11.	Frl. L.	27	165	65,6	„	2321,0	+58,86
12.	Frl. H.	15	162	45,7	„	1900	—
13.	Frl. E.	21	166,5	54,9	„	2037,1	+46,55
14.	Frau M.	31	162	42,4	„	1834,3	+50,85
15.	Frau St.	48	142,5	59,2	Myxödem	1056,9	—17,17
16.	Frl. Sch.	17	115	24,2	Hypothyreose, plurigland. Zwergw.	649,77	—
17.	Frau Z.	30	160	63,8	Plurigland. Störung mit Hypothyreoidismus	1156,5	—18,61
18.	Frl. M.	20	145,5	46,6	Multiple Sklerose	1270,9	± 0
19.	Herr N.	39	176,0	102,0	Mastfettsucht	2290,0	+ 9,78%
20.	Frau W.	42	163,5	89,0	„	1720,5	+ 6,72%

legung des Sollgewichtes (nach Oeder). Die Diskrepanz der Werte zeigt die Schwierigkeit der Verhältnisse. Im ganzen kann man aber eine Erniedrigung des Grundumsatzes für die große Mehrzahl der Fettsüchtigen mit Sicherheit ablehnen. Relativ niedrig liegen die Werte für die meisten ovariellen Fälle. Die Arbeitsleistung erfordert ebenfalls meist durchaus normalen Sauerstoffmeherverbrauch. Wenn ein Fettleibiger pro Kilo Gewicht umgerechnet, einen Arbeitsmeherverbrauch zeigt, der dem der Normalpersonen entspricht, so ist dieser Wert sicher als normal, eher als hoch zu bezeichnen. Es liegt hier der gleiche Fall vor, wie bei der Beurteilung des Grundumsatzes, wo es im ganzen ratsamer ist, vom Normalgewicht aus zu urteilen. Als sicher niedrig möchte ich nur die Werte der Patienten Nr. 5, 13 und 14 ansprechen.

Bei den Normalpersonen fand sich während der Übung ein Energie-meherverbrauch von etwa 23—28 Calorien pro Kilo. Bei den Fettsüchtigen sieht man Werte von etwa 20 Calorien und darüber. Diese müssten durchaus als Normalwerte gelten, da es sich hierbei um hohe Totalwerte handelt, die nur durch die hohe kg-Zahl bei der Division verdeckt werden, während unter Hinzuziehung des Normalgewichtes viel höhere Resultate erzielt würden. Von diesem Standpunkt aus muß man Werte von 27 Calorien pro Kilo Meherverbrauch und mehr als relativ erhöht bezeichnen.

Tabelle I (Fortsetzung).

Arbeitsmehrverbrauch		Umsatzsteigerung pro 1 kg Körpergewicht in Calorien				
absolut (Calorien)	in % zum Grund- umsatz	während der Übung	sofort nach Übungsschluß	10 Minuten nach Übungsschluß	¼ Stunden nach Übungsschluß	1¼ Stunden nach Übungsschluß
1341,6	102,28	+ 26,31	+ 5,79	+ 1,09	- 0,62	- 1,00
1049,2	78,27	+ 28,75	+ 3,00	+ 1,12	+ 3,30	—
1580,3	98,68	+ 24,2	+ 6,2	+ 1,8	+ 0,3	± 0
1391,2	102,72	+ 23,7	+ 4,31	+ 0,4	+ 2,3	+ 1,52
2219,3	123,74	+ 32,88	+ 12,46	- 1,64	- 0,48	- 1,66
1859,3	134,06	+ 31,51	—	- 2,23	- 2,74	—
1278,8	96,95	+ 30,45	—	- 0,60	+ 1,68	—
1516,5	93,35	+ 30,95	+ 3,70	+ 2,56	+ 1,77	+ 0,48
1531,2	83,59	+ 31,38	—	+ 2,33	+ 7,77	—
1683,2	108,53	+ 43,38	+ 7,19	+ 2,77	- 0,95	+ 0,38
2245,1	96,73	+ 34,23	+ 12,55	- 1,24	- 0,75	+ 1,93
2360,5	124,2	+ 51,65	+ 18,70	+ 0,38	+ 2,81	+ 15,12
2686,3	131,87	+ 48,93	—	+ 0,71	+ 5,32	—
2188	119,28	+ 51,60	+ 13,4	+ 5,2	+ 2,1	—
906,4	85,76	+ 15,31	—	- 1,23	- 0,90	—
444,13	68,35	+ 18,35	+ 3,50	- 3,01	+ 0,70	- 0,52
1027,2	88,82	+ 16,1	+ 2,5	+ 0,60	+ 0,3	- 0,22
804,1	63,27	+ 17,26	—	- 1,72	+ 0,72	—
2565,1	112,02 ^{0/0}	+ 25,15	+ 11,31	+ 4,24	+ 2,02	- 0,93
2387,4	138,76 ^{0/0}	+ 26,83	+ 9,22	+ 3,05	+ 1,10	+ 1,21

Die Mehrzahl der Fettsüchtigen hat somit einen Mehrverbrauch an Energie während der Arbeitsleistung, der als den Normalpersonen entsprechend angesehen werden muß.

In die Nachperioden fällt aber auf, daß bei einer großen Zahl von Patienten eine deutliche negative Nachschwankung sich einstellt und die Werte tief unter den Ausgangswert sinken. Nur S. Lauter hat die Nachperioden bei seinen Patienten verfolgt, und findet größtenteils verzögertes Absinken des Sauerstoffmehrverbrauches. Die Energiewerte waren bei ihm in der Nachperiode noch lange Zeit erheblich erhöht. Dieses Verhalten, das mit meinen Befunden stark kontrastiert, hat seine Ursache in der schweren Arbeitsleistung, die Lauter anwendete. Es sind sicher bei seinen Versuchspersonen Zeichen von Überanstrengung vorhanden gewesen. Wie Lauter selbst betont, bedeutete die Arbeit für die Fettsüchtigen eine „kolossale Anstrengung“, Puls und Atmung gingen meistens stark in die Höhe. Daß aber bei Überanstrengung ganz andere Regulationen einsetzen, und der Energieverbrauch übermäßig in die Höhe geht, ist eine sicher fundierte physiologische Tatsache. Deshalb war ich ja bei der Auswahl meiner Arbeitsübung bemüht, sie so leicht wie möglich zu gestalten. Somit ist ein Vergleich mit den Werten von S. Lauter nicht möglich. Dabei haben diese Untersuchungen natürlich für die Beurteilung der Wirkung schwerer

Tabelle 2

Nr.	Name	Alter	Größe cm	Gewicht nackt kg	Klinische Diagnose	Normal- gewicht	Grundumsatz (Calorien)
1.	Frau Z.	31	161	96,4	Cerebrale F.	62,1	1895,9
2.	Frl. H.	23	160	71,9	„	57,3	1465,6
3.	Frau Sch.	26	156	85,1	Ovarielle F.	55,8	1545,1
4.	Frau W.	52	160	120,0	Cerebrale F.	62,0	1906,0
5.	Frl. Kr.	23	152,5	74,4	Postenceph. F.	52,2	1327,4
6.	Kn. E.	11	130	41,6	Laurence-Biedlsche Krankheit	30,0	1165,1
7.	Herr D.	49	168	103	Cerebrale F.	71,5	2280,3
8.	Mä. E.	12	143	51,5	„	—	1527,4
9.	Frl. C.	34	156	83,0	„	57,9	1757,3
10.	Frl. C.	35	156	88,5	„	58,0	1267,3
11.	Kn. H.	13	148	47,2	(vor und nach L.P.) Dystrophia adip.-genit.	—	1473,4
12.	Kn. B.	14	146	44,5	Dystroph. adip.-genit.	—	1272,4
13.	Frau L.	30	160	95,5	Ovarielle F.	59,5	1696,7
14.	Frl. Schr.	23	151	66,2	Thyreog. F.	51,4	1333,8
15.	Frl. H.	16	174	75,0	Dystroph. adip.-genit.	72,4	1592,6
16.	Frl. S.	21	168	92,5	Postenceph. F.	68,3	1605,2
17.	Frl. P.	21	166	68,6	Ovarielle F.	62,0	1410,8
18.	Frau H.	36	160	112	Cerebrale F.	61,2	1612,1
19.	Frl. K.	28	157,5	66,5	„	54,1	1357,7
20.	Herr Pr.	51	187	138,5	„	89,2	2848,5
21.	Frl. Fr.	20	162	81,1	Ovarielle F.	58,2	1651,5
22.	Frau Th.	39	167	92,7	Hypoph.-cerebr. F.	65,3	1530,2
23.	Frau W.	34	155	76,0	Plurigl. F.	55,2	1516,3
24.	Frau Ki.	49	156	84,3	Cerebrale F.	56,4	1634,6
25.	Frau Str.	49	159	101,0	„	60,3	1578,4
26.	Frau Fr.	43	170	88,3	„	69,8	1602,6

Leistungen vollen Wert. Meine Resultate bei der Prüfung starker Anstrengungen entsprechen ihnen völlig. Es muß aber betont werden, daß solche starke Arbeitsleistungen im täglichen Leben eine sehr untergeordnete Rolle spielen und sicher oft tagelang nicht vorkommen.

Meine hier ausführlich aufgeführten Untersuchungen zeigen aber, daß bei leichter bis mittlerer Arbeitsleistung (unter sicherer Vermeidung von Überanstrengung) ein großer Teil der Fettleibigen mit einer deutlichen negativen Phase in der Nachperiode reagiert. Es sind besonders diejenigen Patienten, die einen normalen oder erhöhten Grundumsatz bieten. Diese Tatsache ist stoffwechsellanalytisch sehr bedeutungsvoll. Die Intensität und die Dauer der Senkung ist sehr verschieden. Am stärksten tritt sie anscheinend bei den

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Gegenüber Benedict mit Realgewicht %	Gegenüber Benedict mit Normalgewicht + 10%	Spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr	Arbeitsmehrverbrauch			Wassersalzstörung
			a) absolut	b) in % zum Grundumsatz	c) pro kg Körpergewicht	
+ 9,59	+22,94%	—	2516	+132,7 %	26,1 Cal	nein
— 0,45	— 0,45%	10,2%	2211,6	+150,9 %	30,76 „	ja
		negat.Phase!				
— 5,59	+0,36%	—	2578,6	+166,89%	30,3 „	—
+ 2,7	+33,2%	14,2%	2195,0	+115,16%	18,3 „	ja
—13,92	— 9,2%	—	934,0	+ 70,37%	12,55 „	nein
—	—	7,0%	1010,5	+ 86,73%	24,3 „	Diab.
		negat.Phase!				insip. levis
+14,42	+32,88	—	2683,3	+117,67%	26,05 „	nein
—	—	—	1124,7	+ 73,64%	21,84 „	nein
+11,29	+19,3%	13,2%	1750,9	+ 99,64%	21,1 „	ja
		negat.Phase!				
—22,3 %	—13,7 %	—	1852,7	+146,2 %	20,93 „	ja
—	—	5 %	1072,5	+ 72,79%	22,62 „	nein
		negat.Phase!				
—	—	—	1901,9	+149,46%	42,74 „	nein
— 1,58	+11,77	25,4%	1583,7	+ 93,34%	16,58 „	ja
→ 8,64	— 8,07%	25 %	1174,8	+ 88,08%	17,75 „	nein
—	—	19,5%	1581,8	+ 99,32%	21,09 „	„
— 8,43	— 4,06%	22,3%	2163,4	+134,77%	23,39 „	„
— 7,43	— 3,18%	25,5%	2608,8	+184,91%	37,81 „	„
—12,0 %	+ 7,13%	11,1% deutl.	2451,7	+152,08%	21,89 „	„
		negat.Phase!				
— 6,87%	+ 1,93%	8,25%	2085,8	+153,6 %	31,36 „	„
+11,7 %	+37,46%	—	3206,6	+112,6 %	23,15 „	„
+ 1,2 %	+ 6,33%	7 %	1931,5	+116,9 %	23,8 „	ja
— 9,0 %	— 1,13%	8% deutliche	2628,5	+171,77%	28,3 „	ja
		negat.Phase!				
± 0 %	+ 5,15%	negative sp.-d. W.	2016,3	+132,9 %	26,53 „	ja
+ 7,5 %	+18,6 %	16,1%	2191,4	+134,07%	25,95 „	nein
— 7,0 %	+10,63%	11,2%	1994,3	+126,35%	19,745 „	„
— 0,5 %	+ 1,46%	13,3%	2220,7	+138,58%	25,15 „	„
		negat.Phase!				

Patienten mit cerebraler Fettsucht auf und zwar wenn diese im Stadium der Körpergewichtszunahme sind. Die Untersuchungen an „progressiven“ Fettleibigen sind ja besonders wichtig.

Bevor ich zur Besprechung der Resultate und zur Stellungnahme zu den Problemen der Fettleibigkeit übergehe, möchte ich eine klinische Erfahrung hervorheben, die bisher sehr wenig gewürdigt worden ist. Es handelt sich um das Verhalten des respiratorischen Quotienten bei den Fettleibigen.

Erhält man bei mehrmaliger Prüfung des Grundumsatzes den gleichen Wert für den respiratorischen Quotienten, so kann man ihn mit Recht zur Beurteilung der Stoffwechsellage heranziehen. Ganz allgemein ist zu sagen, daß

¹ Ohne 10%igen Zuschlag berechnet.

Tabelle 3

Nr.	Name	Gewicht in kg	Klinische Diagnose	Grund- umsatz (Calorien)	Arbeitsmehrverbrauch	
					absolut	pro kg Körpergewicht
1.	Frau Z.	96,4	Cerebrale F.	1895,9	2516	26,1 Cal.
2.	Frl. H.	71,9	Cerebrale F.	1465,6	2211,6	30,76 „
3.	Frau Sch.	85,1	Ovarielle Fettsucht	1545,1	2578,6	30,3 „
4.	Frau W.	120,0	Cerebrale F.	1906,0	2195,0	18,3 „
5.	Frl. Kr.	74,4	Postenceph. F.	1327,4	934,0	12,55 „
6.	Kn. E.	41,6	Laurence-Biedl- sche Krankheit	1165,1	1010,5	24,3 „
7.	Herr D.	103	Cerebrale F.	2280,3	2683,3	26,05 „
8.	Mä. E.	51,5	„	1527,4	1124,7	21,84 „
9.	Frl. C.	83,0	„	1757,3	1750,9	21,1 „
10.	Frl. C.	88,5	Vor und nach Lumbalpunktion	1267,3	1852,7	20,93 „
11.	Kn. H.	47,2	Dystr. adip.-genit.	1473,4	1072,5	22,62 „
12.	Kn. B.	44,5	„	1272,4	1901,9	42,74 „
13.	Frau L.	95,5	Ovarielle F.	1696,7	1583,7	16,58 „
14.	Frl. Schr.	66,2	Thyreog. F.	1333,8	1174,8	17,75 „
15.	Frl. H.	75,0	Dystr. adip.-genit.	1592,6	1581,8	21,09 „
16.	Frl. S.	92,5	Postenceph. F.	1605,2	2163,4	23,39 „
17.	Frl. P.	68,6	Ovarielle F.	1410,8	2608,8	37,81 „
18.	Frau H.	112	Cerebrale F.	1612,1	2451,7	21,89 „
19.	Frl. K.	66,5	„	1357,7	2085,8	31,36 „
20.	Herr Pr.	138	„	2848,5	3206,6	23,15 „
21.	Frl. Fr.	81,1	Ovarielle F.	1651,5	1931,5	23,8 „
22.	Frau Th.	92,7	hypoph.-cerebr. F.	1530,2	2628,5	28,3 „
23.	Frau W.	76,0	plurigland. F.	1516,3	2016,3	26,53 „
24.	Frau Ki.	84,3	Cerebrale F.	1634,6	2191,4	25,95 „
25.	Frau Str.	101,0	CerebraleFettsucht	1578,4	1994,3	19,745 „
26.	Frau Fr.	88,3	Cerebrale F.	1602,6	2220,7	25,15 „

gerade bei der Verwertung des respiratorischen Quotienten größte Zurückhaltung geboten ist und daß nur bei wirklich ganz gleichmäßiger, ruhiger Atmung und gleichen Befunden bei der Wiederholung Schlüsse berechtigt sind. Besonders bei der Zuntz-Geppertschen Methodik muß man in dieser Beziehung sehr vorsichtig sein und tut besser, bei sehr hohen Atemvolumina oder bei der geringsten Ungleichheit der Atmung, die respiratorischen Quotienten nur sehr vorsichtig zu beurteilen. In dieser Hinsicht sind häufig Fehler gemacht worden, und gerade in den letzten Jahren haben die Gasstoffwechselversuche unter Insulinwirkung mit und ohne Kohlenhydratbelastung gezeigt, wie viele Faktoren beachtet werden müssen, ehe man den respiratorischen Quotienten voll und ganz verwerten kann. Viele Autoren sind daher der Meinung, daß man auf den Wert des respiratorischen Quotienten gar keine weiteren Schlüsse aufbauen solle. Das ist aber sicher auch nicht richtig. Es gibt eine ganze Reihe von Fällen, wo wir ganz regelmäßig unter Einhaltung aller Kautelen bei möglichst gleichmäßiger Kost, die keine Komponente (Eiweiß, Fett, K.-H.) bevorzugt, einen ganz bestimmten respiratorischen Quotienten fast ohne Schwankungen erzielen. Hier — aber nur hier — ist meines Erachtens erlaubt, Schlüsse zu ziehen. Werte für den respiratorischen Quotienten von 0,80—0,85

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Calorienwerte in den Nachperioden in bezug auf den Grundumsatz (+ = erhöht; - = erniedrigt gegenüber dem Grundumsatz) (absolute Ruhelage!)						
sogleich nach der Übung	nach 10 Minuten	nach 30 Minuten	nach 45 Minuten	nach 90 Minuten	nach 105 Minuten	nach 150 Minuten
—	—116	—	—226	—	—	—
+ 407,1	+137,4	—	— 71,6	—	+ 70,5	—
+1136,7	+250,9	—	+ 12,7	—	+ 22,8	—
+ 386,5	—100,8	—	—359,1	—	—275,5	—
+ 75,1	+ 10,9	—	— 57,0	—	— 55,2	—
+ 155,2	— 92,8	—	—119,0	—	+ 14,2	—
+ 503,7	+203,8	—112,2	—	—481,0	—	—210,2
— 19,2	—234,1	—154,5	—	+ 40,0	—	—
+ 460,3	— 43,8	—212,0	—	— 80,0	—	—
+ 703,5	+266,4	+ 50,9	—	—249,8	—	—
+ 58,7	— 28,4	— 57,2	—	—155,1	—	—
+ 30,5	+ 15,9	— 89,3	—	— 17,1	—	+ 3,0
+ 158,3	— 33,2	—181,8	—	— 19,7	—	—
+ 153,2	+ 77,1	+172,6	—	+ 31,4	—	—
+ 308,4	— 81,0	—152,6	—	+ 2,6	—	—
+ 64,5	—217,4	—221,5	—	—131,3	—	+ 10,2
+ 933,7	+117,6	— 48,1	—	—125,2	—	— 38,5
+ 301,8	+ 62,2	—177,0	—	— 3,8	—	—
+ 172,2	— 31,7	— 2,2	—	+ 10,0	—	—
+1379,6	—759,0	—933,3	—	—424,4	—	—180,4
+ 106,7	—104,6	—179,0	—	+ 43,5	—	—
+ 273,1	—165,8	—214,0	—	—179,4	—	—
+ 111,7	+ 13,4	—407,6	—	—239,5	—	— 92,5
+ 472,4	—130,5	—460,5	—	—131,1	—	—
+ 395,9	— 75,2	—152,1	—	—228,5	—	— 80,0
+ 342,2	—184,6	—225,0	—	+ 38,0	—	+ 19,4

müssen als normal gelten und machen das Fehlen von größeren Abweichungen im Intermediärhaushalt wahrscheinlich. Findet man bei einem Fettsüchtigen konstant einen niedrigeren Wert (kleiner als 0,80), so kann man annehmen, daß im Organismus die Fettverbrennung glatt, ja bevorzugt abläuft. Liegt zudem ein normaler, oder erhöhter Grundumsatz vor, so hat man den typischen Befund der Mastfettsucht. Dieselben Verhältnisse kann man allerdings auch bei der endogenen Fettsucht antreffen, so besonders bei erfolgreicher Thyreoidinmedikation im Stadium starker Abnahme des Körpergewichtes. Niedriger Grundumsatz und tiefer respiratorischer Quotient findet sich bei einem großen Teil der Fälle mit thyreogener oder genitaler Fettsucht.

Ganz anders, wenn sich ein hoher respiratorischer Quotient konstant erweist; er deutet daraufhin, daß der Organismus auf den Aufbau von Kohlenhydraten eingestellt ist und der Abbau von Fettstoffen stark zurücksteht, eventuell gestört ist. Das Zusammentreffen eines solchen hohen respiratorischen Quotienten (über 0,85) und eines normalen Grundumsatzwertes findet man oft bei der cerebralen Fettsucht und den verwandten Zuständen (Dystrophia adiposo-genitalis, Salzwasserfettsucht).

Solche Patienten ertragen fast stets die strengere Diät sehr schlecht, sobald man die Kohlenhydrate stark einschränkt. Meist sind sie ohne ein gewisses Maß von Kohlenhydraten gar nicht zu halten und versuchen es, Süßigkeiten u. dgl. auf alle Weise zu erlangen. Schließlich kann ein hoher respiratorischer Quotient mit niedrigem Grundumsatz verbunden sein. Die hierher gehörigen Patienten mit thyreogener (oder genitaler) Fettsucht zeigen außer ihrer endokrinen Störung noch eine Insuffizienz des Fettabbaues. Unter geeigneter Inkretmedikation verliert sich diese Störung sehr häufig gleichzeitig mit der Steigerung des Grundumsatzes, so daß voller Erfolg eintritt. Doch bleibt diese Reaktion gar nicht selten aus, so daß es zwar zu einem Ansteigen des Grundumsatzes kommt, aber ein vermehrter Fettabbau nicht eintritt, die Patienten vielmehr starken Kohlenhydrathunger aufweisen. Bei genauer Beachtung des klinischen Verlaufes sind solche Fälle gar nicht so selten. Außerdem können wohl Patienten, die ursprünglich einen hohen respiratorischen Quotienten und normalhohen Gaswechsel hatten, bei andauernd „falscher“, d. h. kohlenhydratarmer Diät durch „relativen Hunger“ in den Zustand des erniedrigten Gaswechsels (Hungerreaktion) kommen. Auf solche Verhältnisse haben die Franzosen hingewiesen, die überhaupt diese Dinge viel mehr beachtet haben. Wir wissen ja noch sehr wenig über die Art der Fettabbauinsuffizienz, dem Fehlen der Tendenz zur sog. Lipodiérese der Franzosen. Größtenteils wird eine Leberschädigung, sei sie primär oder sekundär angenommen. Binet und Roger haben in dieser Beziehung verschiedene Theorien ausgearbeitet, für die aber größtenteils noch keine Unterlagen am Krankenbett gewonnen werden konnten. Sie sprechen bei einem respiratorischen Quotienten von 0,74—0,80 von einer „lipodiérese normale“, bei einem respiratorischen Quotienten von 0,80—0,92 von einer „lipodiérese déféctueuse“. Die Dinge sind aber noch keineswegs geklärt und ich kann mich der extremen Stellungnahme der Franzosen nicht anschließen.

Ganz kurz seien die Resultate der Beobachtung der respiratorischen Quotienten, so wie sie sich mir bewährte, mitgeteilt. Es bilden sich dann zwanglos 6 Gruppen:

1. Gruppe: Grundumsatz normal oder erhöht, respiratorischer Quotient niedrig (kleiner als 0,80), d. h. normale Verbrennungsverhältnisse im Nüchternzustand und gutes Fettabbauvermögen. Diese Fälle von Fettsucht reagieren durchweg gut auf Diät.

2. Gruppe: Grundumsatz normal oder erhöht, respiratorischer Quotient mittelhoch (normal) 0,8—0,85.

Hier liegen dieselben Verhältnisse wie bei Gruppe 1 vor, nur daß das Fettabbauvermögen nicht so hervortritt.

3. Gruppe: Grundumsatz normal oder erhöht, respiratorischer Quotient erhöht (über 0,85), d. h. normale Verbrennungsverhältnisse im Nüchternzustand bei schlechtem Fettabbauvermögen (lipodiérese déféctueuse).

Hierher gehört ein großer Teil der schwerbeeinflussbaren Fettsuchtsfälle, besonders die hypophysär-cerebral-peripheren Fälle und die Dystrophia adiposo-genitalis.

4. Gruppe: Grundumsatz erniedrigt, respiratorischer Quotient niedrig (kleiner als 0,80), d. h. Verbrennungstendenz im nüchternen Zustand eingeschränkt, dabei aber gutes Fettabbauvermögen. Hierher gehören die meisten Patienten mit thyreogener und auch genitaler Fettsucht. Sie reagieren meist auf die Medikation sehr günstig.

5. Gruppe: Grundumsatz erniedrigt, respiratorischer Quotient mittelhoch (0,80—0,85). Hier liegen im ganzen die Verhältnisse wie in Gruppe 4, nur daß das Fettabbauvermögen nicht so hervortritt.

6. Gruppe: Grundumsatz erniedrigt, respiratorischer Quotient erhöht (über 0,85), d. h. Verbrennungstendenz im nüchternen Zustand herabgesetzt bei fehlendem oder mangelhaftem Fettabbauvermögen.

Die hierher gehörenden Fettsuchtsfälle (thyreogen, ovariell u. a.) können bei geeigneter Inkretmedikation unter Umständen auch ihr Fettabbauvermögen wieder erlangen. Doch ist dies keineswegs stets der Fall: es hebt sich dann zwar der Grundumsatz, aber das Fettabbauvermögen versagt, der Erfolg der Kur bleibt gering. Andererseits gibt es Fälle, die ursprünglich normal hohen Grundumsatz und hohen respiratorischen Quotienten boten und bei denen sekundär durch langdauernde relative Unterernährung (oder Hunger), hervorgerufen durch die kohlenhydratarme Diät, schließlich eine Senkung des Grundumsatzes stattgefunden hat. Diese Fälle bieten therapeutisch große Schwierigkeiten.

Die Klassifizierung der Fettleibigkeit in der eben gekennzeichneten Weise muß natürlich als recht grob gelten. Sie hat schon deshalb nur bedingten Wert, weil der Entscheid, ob der Grundumsatz normal oder erniedrigt ist, im Einzelfalle keineswegs immer so einfach ist, und die Grenzwerte des respiratorischen Quotienten (0,80 und 0,85) relativ willkürlich gewählt sind. Andererseits ist zu betonen, daß alle bisherigen Einteilungsversuche der endogenen Fettsucht auf recht schwachen Füßen stehen und im Einzelfall sehr häufig unüberwindbare Schwierigkeiten sich einstellen. Daher ist dieses neue methodisch einfache Prinzip doch zu beachten. Von Bedeutung ist insbesondere, daß ein in mehrmaliger Untersuchung bei normaler Diät in den Vortagen nüchtern festgestellter hoher respiratorischer Quotient doch für die Diagnose: schwer beeinflussbare Fettleibigkeit, verwertbar ist, besonders wenn der Grundumsatz sich an der oberen Grenze der Norm befindet. Bei gleichzeitig niedrigem Grundumsatz liegen die Dinge komplizierter, wie oben ausgeführt wurde. Die Beachtung dieser Relationen gibt die Erklärung für manchen therapeutischen Mißerfolg.

Zur Vermeidung von Unklarheiten sei nochmals betont, daß nur mehrmals konstant gefundene respiratorische Quotienten bei Einhaltung einer Diät, die keine Komponente bevorzugt, berechtigen, die eben erörterten Schlüsse zu ziehen. Leider ist es bei einer ganzen Reihe von Patienten nicht möglich, diese Bedingungen zu erfüllen.

Von meinen übrigen Erfahrungen an Fettleibigen möchte ich 3 Punkte hier noch näher berühren:

1. Die große Bedeutung des Wasser- und Mineralstoffwechsels für die Beurteilung der Stoffwechsellage Fettleibiger ist eingangs erwähnt worden. Eine große Zahl von Autoren: C. v. Noorden, Isaac, Umber, Salomon, Grafe, Eppinger, Ellinger, Reiß und Meyer, Raab, H. Zondek und A. Loewy haben diesen Faktor eingehend besprochen und auch therapeutische Konsequenzen gezogen. Die Neigung zur Wasserretention ist dabei sehr verschieden stark und läßt sich leicht durch den Ausfall des Volhardschen Wasserversuches bei Beachtung bestimmter Kautelen feststellen. Unter Umständen kann nun die Tendenz, Wasser zu retinieren, so vorherrschen, daß tatsächliche Gewichtsabnahme bei der Entfettung überdeckt werden kann. Dies ist sehr wichtig und meiner Erfahrung nach bisher nur von Umber und Grafe klar ausgesprochen worden. Eine ganze Reihe eigener Befunde bestätigt diese Möglichkeit völlig, und macht zur Pflicht, dem Wasser- und Mineralstoffwechsel in jedem Falle Beachtung zu schenken. Dabei sind alle Möglichkeiten isolierter Störungen gegeben, gar nicht selten sind reine „Wasserfett-suchten ohne Kochsalzstörungen (siehe Iscovesco und besonders auch P. Jaguttis).

2. Es ist kein Zweifel, daß unsere Versuche stoffwechselanalytisch durch Gasanalysen an das Fettsuchtsproblem heranzukommen, äußerst schwierig und in gewissen Punkten gar nicht durchführbar sind. Es ist eben unmöglich, einen Menschen bei seiner gewohnten Lebensweise dauernd in seiner Stoffwechsellage zu verfolgen und all die kurzen oder längeren Respirationsversuche geben doch kein Bild der Energieverhältnisse im wirklichen täglichen Leben. Der Nachweis des Energieverbrauches scheidet an den methodischen und äußeren Schwierigkeiten. Daher muß man versuchen, das Problem von der Seite der Nahrungszufuhr anzugehen. Diese Methode, die auf den ersten Blick recht einfach erscheint, ist vor allem von v. Noorden und Ueber propagiert und durchgeführt worden. Eine Menge wertvoller Beobachtungen liegen von dieser Seite vor (vgl. auch v. Bergmann, Schwenkenbecher u. a.). Die Schwierigkeit, die zugeführte Nahrung genau zu erfassen, ist enorm. Jeder, der Bilanzstoffwechselversuche durchgeführt hat, weiß darüber Bescheid und hat gelernt, an all die vielen Kleinigkeiten zu denken. Nur im strengen klinischen Betrieb mit sicher eingübtem Schwesternpersonal kann man das erreichen.

Ich bin nun in der Lage, über neue Beobachtungen zu berichten, die erkennen lassen, daß bei sicher unzureichender Calorienzufuhr bei Fettleibigen unter Umständen keine oder fast keine Abnahme stattfindet. Die Zufuhr ist unzureichend bemessen in Rücksicht auf den Calorientagesverbrauch, der auf dem Grundumsatz aufbauend berechnet wurde; ja in einigen Fällen erreichte die Zufuhr sogar den Grundumsatztagswert kaum.

3. Während die beiden eben erwähnten Punkte auch von anderer Seite schon gewürdigt worden sind, ist der folgende Punkt bisher nirgends erwähnt. Gemeinsam mit Prof. H. Zondek¹ bin ich seit Jahren bemüht, die Stoffwechselveränderungen nach der Lumbalpunktion zu erfassen. Ein Teil der Fettsüchtigen gab hierzu Anlaß. Es ist kein Zweifel, daß bei vielen Patienten mit der von H. Zondek² näher gekennzeichneten cerebral-peripheren Fettsuchtsform Zeichen von Hirndruck mäßigen Grades vorliegen: Kopfschmerzen, Bradykardie, Übelsein usw. Fast regelmäßig wurde die Lumbalpunktion diagnostisch und therapeutisch mit herangezogen. Dabei fand sich in der Tat sehr häufig ein Abfließen des Liquors im Strahl, und wesentliche Milderung der Beschwerden nach vorsichtigem Ablassen von 20—30—40 ccm Liquor. Verfolgt man nun die Stoffwechselverhältnisse vor und nach der Punktion, so sind 3 Faktoren beachtenswert. Die Patienten, die vorher oft zu subfebrilen Temperaturen neigen, verlieren diese meist prompt. Der Temperaturrückgang erfolgt oft in wenigen Stunden. Die vorher bestehende Neigung, Wasser zu retinieren, verliert sich häufig ganz prompt, und es kommt gar nicht selten im Anschluß an die Punktion zu einer mehrtägigen Polyurie. Ganz selten habe ich allerdings auch das umgekehrte Verhalten beobachtet. Am interessantesten ist die Verfolgung des Gasstoffwechsels (Grundumsatz). Fast regelmäßig kommt es zu einem deutlichen, die normalen Schwankungen weit übersteigenden Absinken. Dabei sind diese 3 Phänomene keineswegs aneinander gebunden, so daß also der Rückgang des Gasstoffwechsels nicht als bloße Folge der Temperatursenkung erklärt werden kann. Das beweisen besonders die Patienten,

¹ Zondek: Krankheiten der endokrinen Drüsen. 2. Aufl., 1926. S. 173.

² Zondek: Dtsch. med. Wschr. 1925, Nr 31.

die vor der Punktion überhaupt keine Neigung zur Hyperthermie darboten, deren Temperatur völlig unbeeinflusst blieb und die trotzdem nach der entlastenden Lumbalpunktion einen wesentlichen Rückgang im Grundumsatz zeigten.

Kontrolluntersuchungen an Patienten, die an multipler Sklerose, Lues cerebrospinalis, Tabes dorsalis usw. litten und lumbalpunktiert wurden, die also keine Zeichen für Hirndruck boten, zeigten keine Veränderungen nach der Punktion in bezug auf Grundumsatz, Wasserhaushalt und Temperatur. Höchstens muß eine ganz leichte Temperatursteigerung in den Stunden nach der Punktion erwähnt werden. Patienten mit Hirndruck ohne gleichzeitige Fettleibigkeit wiesen verschiedene Resultate auf. Bei zweien blieben die Verhältnisse unverändert, ein anderer verhielt sich wie die Fettleibigen. Doch sind die Beobachtungen (3 Patienten) zu gering, um Endgültiges sagen zu können. Die Untersuchungen dieser meist sehr schwer kranken Menschen stoßen auf große Schwierigkeiten. Eine ganze Reihe zur Verfügung stehender Patienten dieser Art konnte überhaupt nicht dazu herangezogen werden.

Die bei den Fettsüchtigen durch die Punktion hervorgerufenen, oft ganz beträchtlichen Veränderungen ihrer Stoffwechsellage halten zunächst an. Meist entwickeln sich indes die Zeichen des Hirndruckes in relativ kurzer Zeit wieder und damit treten auch allmählich in bezug auf Temperatur, Wasser-salzstoffwechsel usw. die alten Verhältnisse ein. Merkwürdig ist allerdings, daß der Grundumsatz meist nicht wieder so hoch ansteigt, als er ursprünglich war, obwohl die Hirndruckzeichen wieder ganz die alte Stärke aufweisen und eine erneute Punktion auch wieder starken Liquordruck anzeigt.

Diese eigenartige Beeinflußbarkeit großer Stoffwechselgebiete durch die entlastende Lumbalpunktion stellt meiner Ansicht nach einen wesentlichen Fortschritt unseres Einblickes in das Stoffwechselgeschehen dar, worauf bei der Zusammenfassung noch kurz zurückzukommen ist.

III. Theoretische Erörterungen und Besprechung der Resultate.

Zur Frage der Pathogenese der Fettleibigkeit haben in den letzten Jahren eine ganze Reihe hervorragender Forscher das Wort ergriffen, und unter Zusammenfassung der gegebenen Tatsachen theoretische Erwägungen angestellt, die unter Weglassung aller Einzelheiten auf mehrere einheitliche Formeln gebracht werden können. Es ist ganz unmöglich im Rahmen dieser Arbeit ausführlich auf die einzelnen Werke einzugehen, sie sind größtenteils allgemein bekannt und zudem leicht zugänglich. Nicht vergessen darf man aber neben den ausgezeichneten neueren Arbeiten die zusammenfassenden Schriften einer Reihe älterer Forscher, die auch heute noch durchaus genannt werden müssen. Im ganzen möchte ich besonders auf folgende Autoren Bezug nehmen: Bouchard, M. Rubner, v. Noorden, Salomon, Isaac, v. Bergmann, Th. Brugsch, Lichtwitz, Ueber, Grafe, Magnus-Levy, W. Falta, J. Bauer, H. Zondek.

Neben v. Noorden, dessen klassisches Werk leider seit 1910 nicht wieder erschienen ist, ist wohl v. Bergmann am engsten mit dem Fettsuchtsproblem verwachsen. Seine Ausführungen in der 2. Auflage des Handbuches der

Biochemie, (Oppenheimer) können daher in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt werden.

Es herrscht allgemeine Einigkeit darüber, daß jeder Fettleibigkeit eine Diskrepanz zwischen Zufuhr und Verbrauch zugrundeliegen muß, so schwer der Nachweis auch stoffwechsellanalytisch zu führen ist. Die Unterschiede sind oft so gering, daß sie den feinsten, doch immer zeitlich beschränkten Stoffwechselversuchen entgehen können, ja sogar müssen.

Beide Faktoren: Zufuhr und Verbrauch sind komplexe Größen. Ich zitiere v. Bergmann: „Unter dem Gesichtswinkel der Bilanzierung betrachtet, ergibt sich damit für die Ablagerung von Fett das folgende Schema:

Calorienzufuhr (als Minuendus) — Calorienverbrauch (als Subtrahendus) = Calorienerspart (vorwiegend in den Fettdepots als Fett abgelagert).

Die Größe der Zufuhr ist abhängig:

1. vom Calorienwert der genossenen Nahrung,
2. von der Ausnützung im Darm.

Die Größe des Verbrauches ist abhängig:

1. vom Ruhennüchternwert, dem Grundumsatz (Magnus-Levy) (Schwankungen von 10% zu erwarten, größere vorkommend),
2. von der täglichen Muskelleistung (verschiedener Verbrauch für gleiche Muskel-tätigkeit, Training),
3. von der Nahrungsaufnahme (Luxuskonsumption und spezifisch-dynamische Wirkung der einzelnen Nahrungsstoffe),
4. von der neurohumeralen Steuerung (Zwischenhirn, Schilddrüse, Hypophyse, Keimdrüsen),
5. von der Wärmeregulation,
6. vom Temperament (Phlegma, Lebhaftigkeit, Stupor) wohl in Zusammenhang mit 4.

Aus diesem Schema erhellt die ungeheure Variabilität in den einzelnen Faktoren, aus deren Zusammenwirken die Resultate: Ersparung an Nahrungsmaterial, oder Erhaltung im Gleichgewicht, oder Einbuße an Körpersubstanz sich ergibt. Aus jedem dieser Punkte wäre eine Fettsuchtshypothese aufzubauen.“

Über den Calorienwert der genossenen Nahrung kann sich meiner Ansicht nach keine ernste Diskussion entfachen, es haben sich die von Rubner aufgedeckten Tatsachen in dauernder Anwendung immer wieder bestätigt. Die Meinung einzelner Autoren, daß im Organismus der Fettleibigen eventuell durch Umsetzungen niederer Verbindungen z. B. von Salzen große Energien frei werden könnten, ist durch nichts bewiesen und auch vom rein chemischen Gesichtspunkt aus sehr unwahrscheinlich. Die Ausnützung der Nahrung durch den Darm ist sicher von großer Bedeutung. Es liegen einzelne Beobachtungen vor, nach denen der Fettleibige die Eiweißstoffe weniger verwertet als der Normale. Dies ist aber sicher die Ausnahme. Im großen ganzen unterscheidet sich der Fettleibige in dieser Beziehung keineswegs vom Gesunden.

So relativ einfach das Problem der Zufuhr sich erweist, so kompliziert sind die Verhältnisse des Verbrauches. Hier gebe ich zunächst die Zusammenfassungen wieder, die v. Bergmann ans Ende der Einzelbesprechungen gesetzt hat:

1. Grundumsatz: „Als Ergebnis der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels bei endogener Fettsucht ist zu sagen: eine ausgesprochene Erniedrigung des Gesamtumsatzes ist ein seltenes Vorkommnis. Die rein energetische Betrachtungsweise führt also im Problem der Fettsucht für die überaus große Mehrzahl der Fälle nicht weiter . . . Jedoch soll nicht

bestritten werden, daß für das Fettwerden ein verminderter Umsatz als ein ätiologischer Faktor eine Rolle spielen kann“.

2. Spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung (eventuell Luxuskonsumption): „Aus dem vorliegenden Material, das sich in größerem Umfange mit der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrung bei Fetten beschäftigt, geht hervor, daß sich bei einem Teil der Fettsüchtigen, insbesondere denen mit hypophysärem Einschlag, eine geringere Steigerung der Oxydationsgröße nach eiweißreicher Nahrung findet, also ein Anhaltspunkt zur Ersparung von Energie und damit zum Fettansatz gegeben ist.“

3. Muskularbeit: „Gewiß ist das Moment verringerter Muskularbeit besonders bei jeder Trägheitsfettsucht hoch anzuschlagen für ihre Entstehung. Auch jede ausgesprochene konstitutionelle Fettsucht trägt schließlich das Gepräge der Trägheitsfettsucht in sich, doch der Übelstand für die meisten unserer klinischen Untersuchungen, daß wir die Kranken nicht zur Untersuchung bekommen, wenn sie fett werden, sondern wenn sie fett sind (Grafe), muß an dieser Stelle nachdrücklich hervorgehoben werden. Ferner resultiert aus der geringen muskulären Leistung eine geringere Tendenz zum Eiweißansatz. Es wäre so denkbar, daß der Fette bei ständiger Unterleistung der Muskulatur an Eiweiß verarmt, und so in der Tat eine weitere Verschiebung zugunsten des Fettgewebes in der Gewebszusammensetzung eintritt.“

Über diese Punkte herrscht Einigkeit, ebenso wird niemand die Bedeutung der neurohumoralen Steuerung (Zwischenhirn, Inkretdrüsen), der Wärmeregulation und des Temperamentes bestreiten. Alle diese Faktoren erklären wohl in ihrer Gesamtheit die Genese der Fettsucht, doch sind sie einzeln nicht exakt zu fassen, und daher ist Raum für die mannigfaltigen Theorien und Hypothesen. Besonders das in den letzten Jahrzehnten so sehr in den Vordergrund getretene Studium des endokrinen Systems hat sich hier stark ausgewirkt. Wohl fast alle Drüsen sind mit der Fettleibigkeit irgendwie in Zusammenhang gebracht worden (s. auch oben). Unter diesem Gesichtspunkte muß man die ganztägigen Stoffwechselversuche von v. Bergmann als einen wichtigen Fortschritt begrüßen. Es ist schwer verständlich, daß H. Geßler gerade diesem Autor Resignation vorwirft und meint, er habe gelehrt, daß es doch niemals gelingen würde, die Störungen nachzuweisen, die für den Fettansatz verantwortlich zu machen seien. Die Versuche von v. Bergmann haben bekanntlich sehr niedrige und schwankende Tagescalorienwerte ergeben. Er findet bei seinen Patienten, denen relative Bewegungsfreiheit gestattet war, Zahlen, die sonst nur als Grundumsatzwerte vorkommen. v. Noorden wendet sich in eingehender Kritik gegen diese Untersuchungen und hält es für unmöglich, daß die Patienten bei Ernährung und relativer Bewegungsfreiheit Stoffwechselwerte zeigen, die unter dem vorher gefundenen Grundumsatzwerte liegen. Er schreibt (S. 43 seines Buches): „Wir hätten hier also das merkwürdige Resultat, daß die Verarbeitung der Nahrung den Energieumsatz des Körpers nicht nur nicht erhöhte, sondern eher herabdrückte. Dieses Resultat widerspricht so sehr allen bisherigen Feststellungen in einwandfrei nachgewiesenen biologischen Grundgesetzen, daß v. Bergmanns Untersuchungen, trotz aller darauf verwendeten Mühe und Sorgfalt, einstweilen nicht als beweiskräftig angesehen werden dürfen. Das oben berichtete Resultat verstößt geradezu gegen das Gesetz von der Erhaltung der Kraft; es würde voraussetzen, daß Arbeit geleistet wird ohne Energieumsatz.“

v. Bergmann erklärt seine Befunde in erster Linie mit Umsatzschwankungen am selben Individuum. Er verweist auf die Umsatzschwankungen bei der Basedowschen Krankheit und beim Myxödem, die ja als der Fettsucht

verwandte Krankheitsbilder gelten müssen. Immerhin hält auch er weitere Belege für diese Verhältnisse für erwünscht.

Die große Bedeutung der Befunde liegt auf der Hand. Hier ist das Problem der Fettsucht wenigstens in einigen Fällen stoffwechselanalytisch geklärt worden: Das Problem, dessen Hauptfrage so gestellt werden muß: warum nimmt ein Fettsüchtiger nicht ab, wenn ich ihn auf eine Diät setze, die geringer ist als der auf Grund seines eigenen Grundumsatzes ausgerechnete Tagesbedarf, ja sogar (in einzelnen Fällen) geringer ist als sein Grundumsatzwert selbst. Diese Frage ist eigentlich in ihrer Bedeutung noch niemals gewürdigt worden.

H. Zondek hat in letzter Zeit auf einen anderen wichtigen Punkt mehrmals hingewiesen. Auch er betont, daß bei der Fettsucht der Grundumsatz fast stets normal ist, und hat das in vielen Veröffentlichungen (zum Teil mit A. Loewy und mir) dargelegt. Er glaubt, daß der Ort für die regen Verbrennungsvorgänge bei den Fettsüchtigen ein anderer sei, als bei den Normalen. Die Fettsüchtigen schonen ihre Fettlager, verbrennen aber in den inneren Organen oder an anderer Stelle kompensatorisch so viel, daß der Gesamtwert normale Höhe erreicht. Dies ist natürlich ein wichtiger Gesichtspunkt, dem sicher weitgehend zugestimmt werden muß. Doch kann er zu der Klärung der oben angeführten Hauptfrage nicht herangezogen werden. Es ist unmöglich, sich vorzustellen, daß ein Individuum sehr wenig zu sich nimmt, aber hohe Verbrennungswerte bei Prüfung des Gaswechsels zeigt und nicht abnimmt, weil die Verbrennungen im Bereich seiner inneren Organe, nicht aber an den Fettlagern statthaben. Die Hauptrolle spielt hier nicht der Ort der Verbrennung, sondern die Verbrennungsgröße und das Verbrennungsmaterial. Dehnt man einen solchen Versuch über mehrere Tage aus, so wäre es ganz ausgeschlossen, daß nicht die Fettlager des Körpers zur Deckung des Energiedefizites herangezogen würden. Hierauf beruht ja unsere ganze Physiologie des Fettstoffwechsels.

So wichtig also diese Anschauungen von H. Zondek auch zweifellos sind, und uns den Einblick in vieler Beziehung erweitern, so können sie für die Lösung des Grundproblems nicht herangezogen werden.

Ich glaube nun, daß meine Befunde geeignet sind, die anscheinend unüberbrückbare Diskrepanz der Tatsachen zu mildern. Es hat sich gezeigt, daß Patienten mit endogener Fettsucht und normalem oder erhöhtem Grundumsatz auf Arbeitsleistung „paradox“ reagieren können, d. h. sie zeigen zwar während der Arbeitsleistung normalen Energieverbrauch, bieten aber anschließend eine deutlich **negative Phase**, die energetisch betrachtet, den ganzen Mehrverbrauch ausgleichen, ja unter Umständen wohl sogar überkompensieren kann. In einer Reihe von Fällen zeigte sich auch nach der Nahrungszufuhr diese negative Phase. Meist kam es hier zunächst zu einer geringen Erhebung des Sauerstoffbedarfes, aber es zeigten sich auch Fälle, wo dies ganz unterblieb.

Wendet man diese durchaus sicher gestellten Beobachtungen auf die durch die v. Bergmannschen Versuche aufgerollte Frage an, so muß man sagen, daß bei solchen Patienten in der Tat der Gesamtenergieverbrauch eines Tages etwa gleich dem aus dem Grundumsatz sich ergebenden Wert sein kann, ja ihn sogar eventuell unterbieten kann. Im Gegensatz zu der Konstanz des Grundumsatzes können natürlich solche 24-Stundenuntersuchungen je nach

den gegebenen negativen Phasen erhebliche Schwankungen aufweisen. Damit gewinnen die Resultate von v. Bergmann eine wesentliche Stütze.

Von überragender Bedeutung sind die Ergebnisse vor allem auch für die Frage der Wertung des sog. Grundumsatzes (Magnus-Levy). Ganz allgemein ist man dem Vorbild von v. Noorden gefolgt, der bei der Berechnung des Tagesenergieumsatzes auf den Grundumsatz zurückgreift. Er schreibt¹: „Dies bedarf eingehender Erläuterung, da in einer für die ganze Biologie und insbesondere für die Pathogenese der Fettsucht so wichtigen Frage völlige Klarheit über die grundlegenden Begriffe herrschen muß.

Wir wählen ein Beispiel.

Der 21jährige Arbeiter Breithaupt hatte bei einem mittleren Körpergewicht von 57,8 Kilo während einer 6tägigen Hungerperiode einen „Grundumsatz“ von 1550,4 Calorien = 26,81 Calorien für das Körperkilogramm (Ruheumsatz, am besten mit dem Worte „endogener“ Umsatz zu bezeichnen). Dieser genau bestimmte Wert bezieht sich auf das Verharren in völliger körperlicher Ruhe, in Rückenlage, bei gleichzeitiger Ruhe des Magendarmkanals. Bei normaler durchschnittlicher Beköstigung und bei Ausführung leichter körperlicher Beschäftigung hätte sich sein Energieumsatz in folgender Weise gestaltet:

Endogener Teil des Umsatzes:

1. 1550 Calorien Grundumsatz (Ruhewert für Bestreitung von Herzarbeit, Atemarbeit, Drüsenfunktionen, mittleren Wärmeverlusten usw. Es ist der Schwellenwert des mit dem Ablauf der physiologischen Funktionen verknüpften Umsatzes).

Exogener Teil des Umsatzes:

2. 200 Calorien für den Umsatz (Magnus - Levy), der zur Verarbeitung der Nahrung von seiten des Verdauungskanals und zur Fortschaffung des resorbierten Materials in Anspruch genommen wird:

- a) ein unbestimmter Teil zur Leistung der damit verbundenen äußeren Arbeit;
- b) ein unbestimmter Teil, der auf die Produktion überschüssiger Wärme verwendet wird.

3. 840 Calorien für die durchschnittlich am Tage geleistete körperliche Arbeit leichter Art. Auch diese Summe setzt sich aus 2 Faktoren zusammen:

- a) etwa 250 Calorien für meßbare äußere Arbeit (= 106 000 kgm);
- b) etwa 590 Calorien für die hiermit verbundene innere Arbeit (Steigerung der Herz- und Atemarbeit über den Schwellenwert hinaus, überschüssige Wärmeproduktion).

Summa: 2590 Calorien.“

An Hand dieses Schemas legt v. Noorden den Unterschied zwischen exogener und endogener Fettsucht dar.

Meine Untersuchungen stellen nun fest, daß dieser Weg der Berechnung und Klassifizierung, der wohl theoretisch gut begründet ist und bei Normalpersonen im allgemeinen — durchaus nicht immer — ohne wesentliche Abweichungen anwendbar ist, sich auf die endogenen Fettsuchtsfälle nicht ohne weiteres übertragen läßt. Es ist sicher, daß der Grundumsatz, d. h. der Verbrauch an Energie bei völliger Ruhelage, Entspannung und bei 15stündlichem Nüchternsein in diesen pathologischen Fällen unterboten werden kann, und daß das Eintreten bestimmter Zusatzleistungen Reaktionen auslösen kann, die den Gesamtenergiehaushalt stark erniedrigen.

Schon Geelmuyden hat betont, daß wir bei der Prüfung der spezifisch-dynamischen Wirkung nicht einfach sagen dürfen, der Grundumsatz bliebe derselbe und was sich darüber an Sauerstoffmehrbedarf zeigt, müsse als Reaktion

¹ v. Noorden: l. c. S. 32.

auf die Nahrungszufuhr angesehen werden, sondern daß unter dem Einfluß der Nahrungszufuhr sich auch die Faktoren ändern können, ja sogar wohl ändern müssen, die den „Grundumsatz“ überhaupt ausmachen, und daß wir es daher nun mit einer neuen komplexen Größe zu tun haben. Von diesem neuen Wert, den erst gefundenen Grundumsatz abzuziehen und dieser Differenz eine besonders wichtige Bedeutung zu geben, liegt kein Grund vor. Es ist bei dieser Betrachtung verständlich, daß der nach der Nahrungszufuhr entstehende neue Stoffwechselkomplex unter Umständen den „Grundumsatz“ sogar unterbieten kann. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der körperlichen Arbeit.

Bei diesem Sachverhalt dürfte es zu empfehlen sein, den Energieverbrauch früh nüchtern bei völliger Ruhe nicht mehr als „Grundumsatz“ zu bezeichnen, sondern Ruhenüchternumsatz zu nennen. Eine ganze Reihe von Autoren hat von jeher den Begriff „Grundumsatz“ gemieden¹. Gerade dieses Wort weckt ja unwillkürlich den Gedanken, daß dieser Wert nicht weiter unterboten werden kann und zur Grundlage der Berechnung des täglichen Verbrauches gemacht werden müsse. Somit erwarb er sich auch in der Pathophysiologie eine zentrale Stellung, die zum Teil sicher zur Überschätzung dieses Wertes geführt hat.

Zwei Fragen tauchen nun sofort auf:

1. Warum hat bei diesen Verhältnissen der Fettleibige einen hohen Nüchternruhewert, wenn er doch dazu tendiert, seinen Gesamtstoffwechsel weitgehend einzuschränken?

2. Das Myxödem hat sicher einen niedrigen Nüchternruhewert und einen niedrigen 24 Stundenverbrauch. Trotzdem zeigen keineswegs alle Myxödematösen eine ausgesprochene Fettleibigkeit?

Zur Frage 1 ist zu sagen, daß wir zur Erklärung der Tatsache der Vereinigung eines hohen Nüchternruheumsatzes mit der Neigung auf gewisse Anforderungen mit niedrigerer Stoffwechseleinstellung zu reagieren, natürlich zunächst nur auf theoretische Erwägungen angewiesen sind. Meiner Ansicht nach spricht ein hoher und normaler Nüchternruhewert in erster Linie dafür, daß die Schilddrüse in ihrer Tätigkeit intakt ist; ich glaube sogar, bei vielen Fettleibigen eine relativ erhöhte Schilddrüsentätigkeit als Gegenreaktion des Organismus gegen die Fettsucht annehmen zu sollen. In diesem Sinne hat sich übrigens öfters H. Zondek ausgesprochen, besonders in seiner bekannten Theorie, daß die endokrinen Drüsen auch sekundär durch Vorgänge an der Peripherie verändert und gestört werden könnten. Es ist gar nicht selten, daß sich bei fetten Patienten eine Struma und hyperthyreotische Symptome entwickeln, ja es kann ein richtiger „sekundärer Morbus Basedow“ auftreten.

Je länger ich mich mit dem Problem der Fettleibigkeit beschäftige, immer mehr komme ich zu der Überzeugung, daß ein sehr wichtiger Punkt die Einstellung der zentralen Regulation ist. Das Stoffwechselzentrum — *sit venia verbo* —, das wir im Zwischenhirn in Form eines oder mehrerer Zentren annehmen müssen, beherrscht das Gewicht des Menschen. Wie wäre es sonst zu erklären, daß der Normale, sei er korpulent oder mager, mit einer unglaublichen Zähigkeit sein Gewicht hält; wie wäre es sonst zu erklären, daß der Kranke in der Rekonvaleszenz fast stets nur bis auf sein altes Gewicht wieder zunimmt und dieses wieder zäh festhält! Eine sehr wertvolle Stütze dieser Anschauung bieten die Patienten mit postencephalitischer Fettsucht, die ich in den letzten

¹ Vgl. dazu auch die eben erschienene Arbeit von E. Helmreich: „Der Grundumsatz im Kindesalter“. *Erg. inn. Med.* **35**, 604 (1929). (Zusatz bei der Korrektur!)

Jahren, dank der Zusammenarbeit mit der Nervenlinik der Charité beobachten konnte. Es handelt sich hier meist um ganz groteske Fettleibigkeit; die Zunahme erfolgt oft in ganz kurzer Zeit und geht bei so geringer Kost vor sich, daß man es wirklich kaum begreifen kann. Allerdings spielen hier Störungen des Wasser-salzhaushaltes im Sinne starker Retention eine große Rolle. Die postencephalitisches Fettsucht, die fast stets mit einem sog. postencephalitischen Schub einsetzt, der oft jahrelang nach der akuten Erkrankung auftreten kann — in einem Fall waren es über 6 Jahre —, geht häufig mit deutlichen Zeichen von Hirndruck einher. Es bieten sich hier fast immer normale bis leichterhöhte Nüchternruhowerte mit einer Neigung des respiratorischen Quotienten zur oberen Grenze (manchmal konstant sogar über 1,0 liegend!). Diese Fettsuchtsformen sind kaum zu beeinflussen, gehen aber in einzelnen Fällen spontan wieder zurück (s. o.). In einer späteren Arbeit will ich die postencephalitischen Stoffwechselstörungen — es kommt auch postencephalitische Magersucht vor — eingehend behandeln.

Auch die oben erwähnte Änderung der Stoffwechsellage durch die entlastende Lumbalpunktion spricht für die Wichtigkeit der zentralen Regulation und gibt andererseits die Möglichkeit, den hohen Nüchternruhowert als ein Zeichen der Erregung des Zentrums anzusehen, die nach Schwinden des Hirndruckes nachläßt.

In dieser Richtung liegen auch eine ganze Reihe von tierexperimentellen Ergebnissen vor, auf die hier nur hingewiesen werden soll (siehe G. L. Foster, Benninghoven, P. E. Smith, W. Raab u. a.)¹.

Sicher ist, daß die endokrinen Drüsen keineswegs in erster Linie stehen. Sie haben natürlich große Bedeutung (so besonders die Hypophyse) in ihrer regulatorischen Beeinflussung des Stoffwechselzentrums, und in ihrer Regulation der Peripherie. Ein Hypothyreoidismus allein macht aber noch keine Fettsucht, genau so wie ein Hyperthyreoidismus allein noch keine Magerkeit macht, das sehen wir in der Klinik in vielen Fällen (vgl. auch S. Fischer und Quervain und Pedotti u. a.).

Erst, wenn das „Stoffwechselzentrum“ versagt, an das natürlich der Ausfall oder die Störung jeder endokrinen Drüse sicher große Anforderungen stellt, kommt es zu einer Störung des Gewichtes, genau so, wie das Fieber erst eintritt, wenn das Temperaturzentrum in seiner Tätigkeit gestört ist.

Oft gelingt es, dem Stoffwechselzentrum, alles auszubalancieren. Die geringe Appetenz der Myxödematösen halte ich für eine solche Regulation zur Wahrung des Körpergewichtes. Zwingt man diese Kranken, viel zu essen, was übrigens sehr schwer ist, so sieht man mitunter, daß der Gaswechsel steigt und sie doch nicht oder fast nicht zunehmen. Auch findet man dann öfter ziemlich hohe Werte für die sonst meist niedrige spezifisch-dynamische Wirkung. Eine ganze Reihe ähnlicher Beobachtungen z. B. an ohne Gewichtsverlust einhergehenden, im ganzen aber doch recht ernstesten Basedowfällen gehören hierher.

Kommt es aber zu einer Störung des Zentrums z. B. durch entzündliche Prozesse im Zwischenhirn (Encephalitis!), oder durch Versagen der Hypophyse, die besonders eng mit dem Zentralapparat verknüpft ist, so versagt die bisherige

¹ Zusatz bei der Korrektur: Siehe besonders auch die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse von E. Grafe und E. Grünthal (Klin. Wschr. 1929, 1013).

Regulation und es stellt sich der Gesamtorganismus auf eine neue Gewichtsbasis ein oder es kommt bei völligem Versagen zu dauerndem Schwanken. Oft sieht man, daß diese neue Basis — sie kann sowohl nach der Seite der Körpergewichtszunahme als auch -abnahme liegen — auch wieder zäh festgehalten wird. Mitunter kommt es aber auch zu recht wechselnden Gewichtsverhältnissen, zu einer richtigen Anarchie. Die Umstellung auf die neue Basis geht nun meist nicht so glatt vonstatten; die Peripherie wehrt sich, indem alle Regulationsmechanismen, die ja, wie wohl überall im Organismus, eine gewisse Automatie haben, wach werden. So erklären sich die schon oben erwähnten hyperthyreotischen Symptome, die oft direkt erhöhten Ruhenuchternumsatzwerte usw. Es ist ein Kampf, der mitunter erhebliche Körpergewichtsschwankungen mit sich bringt.

Kommt es zu einer starken Rückbildung der encephalitischen Prozesse, so kann die Fettsucht wieder zurückgehen — ohne alle Medikation, ohne alle Diät. Ich habe zwei ganz überzeugende Fälle dieser Art gesehen.

Diese Ausführungen haben die Frage 2 schon mit eingeschlossen.

Sicher wird jeder, der sich mit Stoffwechselfragen eingehender beschäftigt hat, zugeben, daß die hier entwickelte Ansicht und besonders die Hypothese von dem prävalierenden Momente der Zentralregulation für die pathogenetische Betrachtung einer überwiegenden Zahl von Fettsuchtsfällen durchaus einleuchtend erscheint. Es ist aber ebenso unzweifelhaft, daß für eine ganze Reihe von Krankheitsbildern sich noch Schwierigkeiten erheben, die es zunächst unwahrscheinlich erscheinen lassen, daß hier der Zentralregulation wirklich eine größere Wichtigkeit zukomme.

Hierher gehören einmal die Patienten, bei denen wir klinisch keinerlei Anhalt für eine zentrale Störung finden (also keine Hirndruckerscheinungen, keine anamnestischen Hinweise usw.) und zweitens besonders die Patienten mit partieller Fettsucht. Ich denke hier speziell an einige extreme Fälle dieser Art, bei denen es scheint, als ob der Oberkörper einem Basedowkranken, der Unterkörper einem Myxödematösen angehöre. Solche Patienten sind zwar nicht sehr häufig, aber ihr Krankheitsbild ist durchaus sichergestellt und muß hier herangezogen werden.

Was die erste Gruppe betrifft, so spricht natürlich das Fehlen von Symptomen, die für eine Zwischenhirnstörung verwertbar wären, keineswegs beweisend gegen eine funktionelle Abweichung des Stoffwechselzentrums. Wir wissen ja, daß selbst schwere Hirnprozesse lange Zeit völlig latent verlaufen können. Hinweisen möchte ich auch auf die oft ganz leichten transitorischen Encephalitis-erkrankungen nach Grippe, die nur bei ganz genauer Anamnese erkannt werden. Andererseits kann ja die Zentralregulation bei völlig normalen Verhältnissen des Zentrums selbst versagen, wenn zu starke Anforderungen an sie gestellt werden, z. B. bei völligem Ausfall einer Inkretdrüse (Strumektomia totalis usw.) Hier ist eben das an sich normale Zentrum nicht mehr in der Lage, durch Umstellung der übrigen Inkretdrüsen oder der Gewebe oder durch Veränderungen im Gebiet der Gemeingefühle (Hunger, Durst usw.) das alte Gleichgewicht aufrecht zu erhalten.

Anders scheint es nun mit der circumscribten Fettsuchtsform zu sein. Hier scheint die Beachtung eines Faktors nötig, der dem Zentralapparat gleichgeordnet sein müßte, nämlich die Einstellung der Peripherie.

Zunächst möchte ich hervorheben, daß ein ganzer Teil der Partiellfettsüchtigen wahrscheinlich in das Gebiet der Lipomatosen gehört, deren Fett, ähnlich wie bei den Lipomen, außerhalb des eigentlichen Stoffwechsels steht. Auch die Lipodystrophia progressiva (A. Simons) ist hier zu erwähnen. Auf diese Krankheitsbilder kann aber hier nicht näher eingegangen werden.

Es bleiben aber noch eine ganze Reihe von Krankheitsfällen echter partieller Fettsucht übrig. Es ist das große Verdienst von H. Zondek, auf diese Verhältnisse nachdrücklich hingewiesen zu haben. Sie bewogen ihn, in der Einstellung der Peripherie einen wesentlichen Faktor der Pathogenese der Fettleibigkeit zu sehen. Eine ganze Reihe von Autoren haben ähnliche Gedankengänge geäußert. Erinnerung sei hier auch an den Standpunkt, den Fr. Kraus im 2. Band des Mehring-Krehl¹ eingenommen hat:

„Daß es nicht genügt, das Fettsuchtsproblem exklusiv vom Standpunkt der Bilanzierung der Nahrung anzusehen, beweisen besonders zwei Tatsachengruppen:

Erstens mit Produkten innerer Sekretion: Es bestehen Beziehungen zwischen Fettleibigkeit und Schilddrüse (Hypothyreoidismustheorie der Fettsucht (Ewald), die Beziehungen zum Myxödem (auch Kombination von Myxödem und Fettsucht, die Heilwirkung der Thyreoidea); ferner Beziehungen zu den Keimdrüsen, familiär auftretende Fettsucht in frühester Kindheit bei Knaben mit femininem Typus, verkümmerten, resp. kryptorchen Hoden, eventuell mit Imbezillität (primäre Hypoplasie der Gonaden?); Fettsucht im Klimakterium, nach Kastration, beim Hermaphroditismus. Weiterhin besonders wichtige Beziehungen zur Nebennierenrinde und zur Hypophysis . . . zum Pankreas Endlich gibt es eine (infantile) Fettsucht bei Zirbeltumoren (Hyperpinealismus?) ohne Genitalatrophie.

Zweitens besteht eine gewisse Wucherungstendenz des Fettgewebes (Wachstumstrieb, Theorie der „lipomatösen Tendenz“ v. Bergmanns). Nicht nur die Lipome selbst (die symmetrischen Lipome zeigen oft Beziehungen zur Thyreoidea! Lipomatosis dolorosa), auch die Prädilektionsstellen für Fettanhäufung (z. B. der Bauch) weisen auf eine Avidität des Fettgewebes zur Mehrung.

Beide Tatsachengruppen (innere Sekretion und Wucherungstendenz) sind hypothetisch leicht untereinander zu verknüpfen! Beide Tatsachengruppen weisen zuletzt auf das vegetative Nervensystem.

Erwähnt sei ferner noch die Möglichkeit einer Hypermobilisierung von Nahrungsstoffen, deren sich der Körper erwehrt, nicht durch Glykosurie, wie beim Diabetes mellitus, sondern durch Aufspeicherung als Fett. Die „diabetogene Fettsucht“ (v. Noorden) entspricht einem ähnlichen Gedankengang.

Das Hauptmoment in allen diesen Überlegungen besteht darin, daß für die Pathogenese der Fettsucht im Körper ein Protoplasma supponiert wird, welches teils originär, teils unter dem Einfluß des Sympathicus, nicht aber nur, weil zuviel gegessen wird, geringere Energiebeträge umsetzt. Das verminderte Umsatzniveau ist eine Konsequenz der Hinzuaddierung „toter“ Reserven zum Protoplasma.“

Diese Ausführungen umschließen auch das Problem der partiellen Fettsucht. Ihr liegt sicher oft eine irgendwie ausgelöste Störung des autonomen Nerven-

¹ Mehring - Krehl: 2. Aufl., S. 226.

systems (Zentrum oder leitende Bahnen) zugrunde. Fr. Kraus läßt die Möglichkeit einer primär peripheren Genese der Störung offen, eine ganze Reihe von Autoren (besonders H. Zondek) nehmen sie als sicher an. Zu erwähnen ist hier auch die Umstimmung der Peripherie durch Inkrete. Hier möchte ich hervorheben, daß es manchmal den Eindruck macht, als ob die Inkretedrüsen nicht in gleicher Weise den Gesamtorganismus versorgen, als ob z. B. die Schilddrüse mehr für das Unterhautzellgewebe der oberen, das Ovar mehr für das der unteren Körperhälfte in Frage komme (Einfluß und Ausdruck der metameren Urstruktur des Organismus?!). Es ist gar nicht selten, daß Frauen nach operativer oder Röntgen-Kastration nur am Gesäß oder an den Hüften stark werden (ohne an Gewicht zuzunehmen) und dabei am Oberkörper abnehmen, während Patienten mit deutlichen hypothyreotischen Zügen oft besonders an den Oberarmen, am Nacken und an der Brust Fett ansetzen. Auch bei der Medikation mit Schilddrüsenpräparaten macht man oft die Wahrnehmung, daß die Patienten an der oberen Körperhälfte deutlich mehr abnehmen als am Gesäß und an den Hüften. Beim Basedow ist es allgemein bekannt, daß die Abmagerung der oberen Körperhälfte weitaus im Vordergrund steht. Oft ist der Unterkörper normal oder direkt stark. Man könnte diese Tatsache — abgesehen von der oben erwähnten Anschauung peripherer Umstimmung (H. Zondek) — auch als eine Kompensation ansehen, die durch die regulierende Kraft des Zentrums ausgelöst wurde. Fast stets besteht dabei eine Keimdrüseninsuffizienz. Da es sehr schwer ist, sich eine primäre periphere partielle (das ist: lokal begrenzte) Umstimmung (Ionenänderung usw.) des Unterhautzellgewebes vorzustellen und — soweit ich orientiert bin — bisher noch jede experimentelle oder analytische Grundlage dieser Anschauung fehlt, dürfte der eben erwähnte Standpunkt doch von Bedeutung sein.

Immerhin, selbst die Annahme einer primär peripheren Fettleibigkeit enthebt nicht der theoretischen Annahme eines Versagens der Zentralregulation; denn sonst würden sicher Regulationsmechanismen einsetzen, die die lokale Störung ausgleichen und entfernen würden.

Somit halte ich es — bei aller Schwierigkeit der Materie — doch für sehr wahrscheinlich, daß es ohne ein Versagen der zentralen Stoffwechselregulation nicht zu einer Fettleibigkeit kommen kann. Wie ausführlich auseinandergesetzt, kann die primäre Störung an den verschiedensten Stellen einsetzen: endokrine Drüse, Peripherie, Gemeingefühle, äußere Faktoren usw. — immer aber kommt es darauf an, ob das Zentrum die Regulation aufrecht erhalten kann oder nicht. Besonders klar liegen die Fälle, wo das Zentrum selbst primär erkrankt (Encephalitis, Arteriosklerose, Tumor usw.). Die Wege der gegenseitigen Relationen sind äußerst kompliziert. Es ist sicher, daß die Erkrankung z. B. einer endokrinen Drüse, zunächst an die Gesamtbalancierung des endokrinen Apparates hohe Anforderungen stellt, daß sie aber auch in der Lage ist, den Tonus des Stoffwechselzentrums direkt zu stören, daß sie die Peripherie umstimmt und daß alle diese sekundären Erscheinungen sich wiederum in mannigfaltiger Weise gegenseitig beeinflussen und Regulationsmechanismen aller Art auflösen. Bei diesen komplizierten Wechselbeziehungen, deren einzelne Phasen wir zur Zeit noch nicht erfassen können, und vielleicht wohl niemals erfassen werden, kommt es letzten Endes darauf an, ob die Einstellung der Zentralregulation auf der alten Basis gehalten werden kann oder nicht. Bei Versagen der Abwehr-

reaktionen kann es dem Zentrum immerhin gelingen, auf einer nahen, wenig veränderten Basis einen gegenseitigen Ausgleich der Kräfte hervorzurufen. Bei ganz schweren Störungen aber, besonders wenn das Zentrum selbst geschädigt ist, werden größere Abweichungen auftreten, unter Umständen die Zentralregulation völlig versagen.

Die hier dargelegten Anschauungen bringen für die Klinik wichtige Folgerungen. Als ersten Punkt möchte ich betonen, daß es sicher nicht angeht, alle bei einem Fettleibigen gefundenen Symptome einfach nebeneinander zu setzen und sie in mehr oder weniger gleicher Weise zur Erklärung des Zustandes heranzuziehen, sondern daß man in einigen Symptomen schon die Abwehrreaktionen des Körpers erkennen und sie daher ganz anders bewerten muß. Als Beispiel möchte ich den normalen oder gar erhöhten Nüchternruheumsatz anführen. Das zweite ist die Notwendigkeit, mit aller Schärfe nach Symptomen zu fahnden, die eine Störung der zentralen Regulation wahrscheinlich machen (Hirndruckzeichen, Wassersalzstörungen, Schlafsucht usw., aber auch genaueste Beachtung der Anamnese in dieser Beziehung).

Für die klinische Einteilung der Formen der Fettleibigkeit bringen die hier entwickelten Anschauungen eher eine Erschwerung, als eine Erleichterung. Bei der Kompliziertheit der Verhältnisse und der größeren Zahl der Möglichkeiten ist es schwer, aus der Resultante, die man sieht, auf die vielen Komponenten zu schließen. Ich möchte hier an die Klinik der Wassersalzstörungen erinnern, bei der die Verhältnisse ähnlich verwickelt liegen, so daß eigentlich jedes Krankheitsbild ein Studium für sich erfordert. Aus dem Gesagten erhellt auch, warum alle unsere bisherigen Bemühungen in Hinsicht einer Einteilung der Fettleibigkeit keinen Erfolg hatten.

Wenn ich nun, gestützt auf die obigen Ausführungen und auf meine Erfahrungen am Krankenbett, im folgenden eine neue Einteilung versuche, so bin ich mir bewußt, daß auch sie noch zahlreiche Mängel umschließt. Sie versucht aber, den pathogenetischen Vorgängen weitgehend gerecht zu werden.

Einteilung der Fettleibigkeit.

I. Fettleibigkeit auf Grund **primärer** Störung der zentralen Stoffwechselregulation.

Man wird hierher auch die Krankheitsbilder mit hypophysärer Störung zählen müssen, da eine Trennung des Komplexes Hypophysezwischenhirn unmöglich ist. Es ist sicher das Gegebene, in dieser Beziehung den Anschauungen Biedls zu folgen. Als Unterabteilungen wäre daher gegeben:

a) Rein cerebrale Störung (Encephalitis usw.); b) rein hypophysäre Störung; c) Mischformen.

II. Fettleibigkeit, die auf **sekundärem** Versagen der zentralen Regulation beruht. Und zwar können als primäre Veränderungen im Vordergrund stehen:

A. Endogene Momente: a) Störungen der Gemeingefühle; b) Störungen der endokrinen Drüsen: 1. Störungen einzelner Drüsen: Schilddrüse, Keimdrüsen, Nebenniere (besonders Nebennierenrinde), Pankreas, Epiphyse, übrigen Drüsen; 2. Pluriglanduläre Störungen. c) Störungen der Peripherie (primäre

Wucherungstendenz des Unterhautzellgewebes nach Fr. Kraus, lipogene Tendenz des Gewebes nach v. Bergmann, periphere Fettsucht nach H. Zondek).

B. Exogene Momente: a) Übermäßige, willkürliche Nahrungszufuhr (Mästung); b) Vermeidung oder Unterdrückung von körperlichen Leistungen (Trägheit); c) Mischformen.

Die Abteilungen sind zum Teil aber so eng miteinander verbunden, daß das Einteilungsprinzip nur insofern gewertet werden kann, als es das besonders hervortretende Moment betont, aber nicht aussagt, daß Störungen in den anderen Gebieten völlig auszuschließen seien.

Es ist nach dem Gesagten angezeigt, die bisher übliche Einteilung in exogene und endogene Fettleibigkeit — so viele Vorteile sie auf den ersten Blick auch haben mag — doch zurücktreten zu lassen. Ich verweise in dieser Beziehung auch auf die vor kurzem erschienenen Ausführungen von H. C. Hagedorn, C. Holten und A. Hecht-Johansen, die sich auf den Standpunkt stellen, daß die Übergänge zwischen der sog. exogenen und endogenen Fettsucht durchaus fließend seien, und es angebracht wäre, mit dieser alten Einteilung zu brechen. Jeder, der sich intensiv mit der Fettleibigkeit befaßt hat, wird den amerikanischen Autoren recht geben.

Therapeutische Gesichtspunkte sollen in dieser Arbeit nicht berührt werden. Nur auf eines muß hingewiesen werden: bei der medikamentösen Behandlung der Fettleibigkeit stehen die Schilddrüsenpräparate bei weitem an erster Stelle. Diese Tatsache hat immer wieder zu der Anschauung geführt, daß der Fettleibigkeit doch irgendwie eine Schilddrüseninsuffizienz zugrunde liegen müsse (Ewald, v. Noorden). Hierzu ist zu sagen: Vergleicht man die Dosen, die beim Myxödem vollen Effekt haben, mit denen, die man bei den Fettleibigen braucht, so erkennt man, daß wir hier eigentlich meist mit toxischen Dosen arbeiten. Wir führen dem Organismus übergroße Mengen Schilddrüsenstoff zu, die geeignet sind, das ganze Regulationssystem des Körpers zu durchbrechen und auf diese Weise eine Wirkung herbeiführen. Diese Dosen bewirken auch bei Normalpersonen fast durchweg starke Stoffwechselsteigerung und Körpergewichtsabnahme. Es ist somit in der Wirkung der reichlichen Schilddrüsenzufuhr kein Beweis für eine bestehende Hypothyreose zu sehen. Dabei gibt es sowohl Normale, als auch Fettleibige, die selbst auf diese hohen Dosen ihren Nüchternruheumsatz nicht oder nur ganz wenig ändern und ihr Gewicht konstant halten.

Ob — wie mehrmals angedeutet — der niedrige Grundumsatz stets mit einer geringen Appetenz einhergeht, möchte ich hier nicht endgültig entscheiden. In der Mehrzahl der Zustände mit deutlich erniedrigten Nüchternruhewerten (Myxödem, Addison gravis, hypophysäre Kachexie, manche Formen von Nephrosis gravis) konnte ich allerdings die Kombination regelmäßig beobachten.

Die Kernpunkte meiner Arbeit möchte ich erblicken einmal in dem Nachweis der deutlich negativen Phase bei den meisten Fettleibigen nach Arbeitsleistung und in selteneren Fällen nach Nahrungszufuhr; hiermit ist eine grundlegende Änderung in der Wertung des sog. Grundumsatzes verbunden.

Zum anderen aber in der Betonung der zentralen Regulation für die Pathogenese der Fettleibigkeit überhaupt.

Wenn auch nirgends bisher diese beiden Faktoren für das Problem der Fettleibigkeit so eindringlich herangezogen worden sind, so finden sich doch eine ganze Reihe Beobachtungen, die schon in dieser Richtung liegen.

Für den ersten Punkt muß ich hier nochmals auf Geelmuÿden hinweisen, dessen Arbeit schon oben ausführlich gewürdigt wurde. Daneben waren es besonders die Gedankengänge von H. Zondek und Ucko über den Zweiphasenablauf wohl allen cellulären Geschehens. Die negative Phase, die mir in der ersten Zeit schwer verständlich erschien, läßt sich auf Grund dieser Theorie zwanglos in den Stoffwechselablauf des Organismus eingliedern. Für den Mechanismus dieser sekundären Stoffwechselsenkung glaube ich in Parallele mit den sicheren Beobachtungen auf dem Gebiet des Blutkreislaufes zeitweise mehr oder minder vollständige Ausschaltung ganzer Bezirke in bezug auf den Gasaustausch annehmen zu sollen. Doch ist dies zur Zeit noch eine reine Hypothese. Erwähnt sei, daß sich bei einigen Patienten zur Zeit der negativen Phase ein deutlich niedriger Blutdruck (20—30 mm erniedrigt) fand.

Der zweite Punkt, die Betonung der zentralen Regulation ist schon von jeher für gewisse Formen der Fettleibigkeit herangezogen worden. Man denke nur an die *Dystrophia adiposo-genitalis*. Eine Reihe von Autoren haben aber schon seit längerem dazu geneigt, diesem Punkte eine besondere Bedeutung zuzumessen. Ich möchte hier nur Th. Brugsch, E. Leschke, K. Dresel, H. Zondek, Ceni, Raab und Wertheimer nennen, deren bekannte Arbeiten mir besonders wertvoll gewesen sind. Wenn sie auch in manchen Einzelheiten verschiedener Anschauung sind, so läßt sich doch die Grundidee der Betonung der Zentralregulation des Stoffwechsels nicht verkennen. Diesen Gesichtspunkt gerade für die Pathogenese der Fettleibigkeit stärker zu betonen und auch klinisch in den Vordergrund zu stellen, liegt mir besonders am Herzen.

Sicher herrschen ganz analoge Bedingungen auch für das große Gebiet der Abmagerung und Magersucht.

Zusammenfassung.

1. Als Ausgangspunkt der Betrachtung über die Fettleibigkeit wird das Standardwerk von C. v. Noorden herangezogen; die seither erschienene Literatur wird in ihren Hauptergebnissen besprochen.

2. Als Einleitung zur stoffwechselanalytischen Betrachtung der Fettleibigkeit wird eine kritische Besprechung der klinischen Stoffwechselmethodik und der Beurteilung ihrer Resultate vorangestellt.

3. Auf Grund der im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen und der eigenen an großem Material gewonnenen Feststellungen ergibt sich, daß die Fettleibigen in der großen Mehrzahl der Fälle einen ins Gebiet des Normalen fallenden Ruhenüchternumsatz bieten. Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr ist meist niedriger als bei den Normalpersonen und neigt dazu, etwas später aufzutreten.

4. Die bisherigen Stoffwechselergebnisse erlauben nicht, die Entstehung der Fettleibigkeit energetisch klar zu erfassen. Vor allem fehlt meist die richtige Fragestellung: Warum kommt es bei normalem „Grundumsatz“ einerseits und strenger Diät andererseits nicht zur Körpergewichtsabnahme, ja unter Umständen sogar noch zur Gewichtszunahme?

Diese Fragestellung wird in den Mittelpunkt gestellt und die einzelnen Möglichkeiten erörtert:

a) Da auf der Seite der Einnahmen des Körpers (Nahrungszufuhr) bei Einhaltung bestimmter Kautelen irgendwelche großen Abweichungen nicht möglich sind, müssen die Faktoren des Verbrauches genau besprochen werden.

b) Es zeigt sich, daß die allgemein übliche Berechnungsweise des Gesamt-tagesbedarfes sich nicht ohne weiteres auf die Fettleibigen anwenden läßt; so kann z. B. sein Gewicht rechnerisch nicht mit dem einer Normalperson gleichgestellt werden.

c) Besonders wichtig aber ist, daß es auch nicht angeht, den bei den Fettleibigen festgestellten Grundumsatz ohne weiteres der Berechnung des Tages-calorienbedarfes zugrunde zu legen, und für Nahrungszufuhrreaktion, Arbeitsleistung usw. bestimmte prozentuale Zuschläge dazu zu addieren.

d) Die Beobachtung einer rein negativen spezifisch-dynamischen Wirkung führte zur genauen Untersuchung auch der Nachperioden bei Arbeitsleistungen. Es ergab sich, daß die Fettleibigen bei leichter bis mittelschwerer Arbeit zwar während derselben normalen Energiemehrverbrauch, in der Nachperiode sehr häufig aber — besonders bei normalem oder gar erhöhtem Grundumsatz (cerebrale Fettleibigkeit) — eine deutliche negative Phase bieten, die energetisch betrachtet, den ganzen Mehrverbrauch der Arbeit unter Umständen kompensieren kann.

e) Die in der Literatur niedergelegten Arbeitsversuche an Fettleibigen werden besprochen, zudem auch über eigene Arbeitsversuche an Normalpersonen und anderen endokrinen Kranken berichtet.

5. Bevor die Resultate besprochen werden, werden einige wichtige klinische Erfahrungen angeführt:

a) Bedeutung des respiratorischen Quotienten im Ruhenüchternzustand für die Fettleibigkeit, besonders in bezug auf die Prognose.

b) Bedeutung des Wassersalzstoffwechsels.

c) Bedeutung der Bilanzstoffwechselversuche.

d) Verhalten der Fettleibigen mit Hirndruckerscheinungen vor und nach der Lumbalpunktion.

6. In der Zusammenfassung wird zunächst eingehend auf den von v. Bergmann im Handbuch für Biochemie (2. Aufl. 1927) eingenommenen Standpunkt Bezug genommen und die eigenen Resultate eingegliedert. Sie erweisen sich als eine weitere Stütze der Anschauungen und Resultate von v. Bergmann, der in Tagesversuchen bei einigen Fettleibigen Tagescalorienwerte fand, wie sie sonst nur als „Grundumsatzwerte“ vorkommen. Es ist durchaus möglich, daß die negativen Phasen in der Reaktion der Fettleibigen auf Arbeit, Nahrungszufuhr usw. die positiven kompensieren, so daß der Gesamtenergieverbrauch den „Grundumsatzwert“ nicht übersteigt.

7. Diese Resultate führen zwangsweise zu einer Änderung der Stellung des sog. Grundumsatzes. Die Bezeichnung ist irreführend. Es wird daher vorgeschlagen, den Ausdruck „Ruhenuchternumsatz“ zu gebrauchen. Im Einklang mit Geelmuyden wird die Anschauung vertreten, daß bei jeder Stoffwechselreaktion auf Nahrungszufuhr usw. auch diejenigen Stoffwechselfaktoren mit geändert werden, die den sog. Grundumsatz ausmachen. Wir erhalten

also stets einen neuen komplexen Wert. Es besteht kein Anhalt dafür, der Differenz zwischen diesem Werte und dem Nüchternruheumsatz eine besondere Wichtigkeit beizumessen, so bedeutungsvoll der neue komplexe Wert natürlich auch an sich ist.

8. Die Frage, warum nun die Fettleibigen bei dieser Tendenz, mit negativer Phase zu reagieren, einen hohen Nüchternruheumsatzwert haben, führt zur Erörterung der Stellung der einzelnen Faktoren im Gesamtbild der Fettleibigkeit, insbesondere deren Genese.

9. Es ist sicher, daß der Zentralregulation (Komplex: Hypophysenzwischenhirn und ableitende Bahnen) eine überragende Rolle in bezug auf die Genese der Fettleibigkeit zukommt. Eine endokrine Störung (z. B. eine Hypothyreose) allein macht noch keine Fettleibigkeit. Es muß erst ein Versagen der Zentralregulation dazu treten. Es liegen die Dinge hier höchst kompliziert bei den sehr verschiedenen Relationen; im ganzen erinnern sie an die Klinik der Wassersalzstörungen und der Temperaturregulation. Eine besonders eingehende Erörterung finden die Krankheitsbilder der partiellen Fettsuchtsformen. Relativ einfach liegen die Verhältnisse bei denjenigen Formen von Fettleibigkeit, bei denen die Zentralregulation primär gestört ist (besonders postencephalitische Fettleibigkeit, Hirntumor usw.).

10. Die große Bedeutung der Zentralregulation wird einer neuen klinischen Einteilung der Fettleibigkeit zugrunde gelegt (Seite 45!).

Anhang.

Auszüge aus den Krankengeschichten der fettleibigen Patienten.

(Stoffwechselwerte siehe in den Tabellen 2 und 3).

1. Frau Z., 31 Jahre alt, 161 cm groß, 96,4 Kilo. Diagnose: cerebrale Fettsucht. Heredität: Mutter und viele Vorfahren mütterlicherseits sehr dick. Normale Entwicklung als Kind, normale beschwerdefreie Menstruation (mit 13 $\frac{1}{2}$ Jahren beginnend); Gewicht als Mädchen (17 Jahre): 115 Pfund, Gewicht als Frau (23 Jahre): 125 Pfund. Nach der Geburt des Kindes (26 Jahre) ist Patientin in 1 $\frac{1}{2}$ Jahren sehr stark geworden. Gleichzeitig litt sie dauernd an Kopfschmerzen, Schwindelanfällen, häufigem Übelsein. Appetit gut, Schlaf normal. Stat. praes.: Starke Fettleibigkeit mit Bevorzugung der Oberschenkel, des Gesäßes und Leibes und starker Druckschmerzhaftigkeit der Fettlager. Normale Behaarung, feminine Figur. Sella turcica: regelrecht. Genitale: linksseitige Adnexverwachungen. Schilddrüse: nicht sicher tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Blutbild: Lymphocytose, sonst o. B. (Hb. 75%, 4,8 Mill. Erythrocyten, 7100 Leukocyten). Differentialbild: 1, 2, —, —, —, 54, 41, 2. Herzgefäßsystem: Blutdruck 140/75 mm, keine ausgesprochene Vagotonie, Puls etwa 80, normal. Lungen, Magendarm, Sinnesorgane und Nervensystem o. B.

2. Frä. H., 23 Jahre alt, 160 cm groß, 71,9 Kilo. Diagnose: cerebrale Fettsucht. Cholelithiasis chron. recid. Heredität: Mutter auch ziemlich stark, sonst o. B. Viele Kinderkrankheiten, Menses mit 14 Jahren einsetzend, immer regelmäßig. Mit 19 Jahren Gallensteinanfall, damals 5 Wochen Gelbsucht; im vorigen Jahre 2 mittelschwere Gallenrezidive. Wog bei der Entlassung vor etwa $\frac{3}{4}$ Jahren 98 Pfund. Etwa $\frac{1}{4}$ Jahr später hat sie innerhalb von 2 Monaten über 15 Kilo zugenommen, ohne mehr zu essen als vorher (keine Süßigkeiten, keine vermehrte Getränkezufuhr). Keine Störung der Menses. Dagegen starke Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Angstgefühl. Seit 14 Tagen wieder Leberbeschwerden. Status praes.: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit Bevorzugung des Leibes, der Oberschenkel und Oberarme. Druckschmerzhaftigkeit der Fettlager. Behaarung normal. Mäßige Klopfeschmerzhaftigkeit des Schädels (Scheitelbein). Sella turcica normal.

Genitale normal. Schilddrüse nicht tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Ausgesprochene Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Blutbild: 78% Hb., 4,5 Mill. Erythrocyten, 4700 Leukocyten. Differentialbild: 2, 4, —, —, 1, 57, 33, 3. Herzgefäßsystem: Blutdruck 105/60 mm, Puls normal, Bradykardie; ausgesprochene Vagotonie. Leber tastbar, schmerzhaft. Urin o. B. Lungen, Magendarm (Säurewerte, Duodenalsonde, Röntgen, Stuhluntersuchung) und Sinnesorgane o. B.

3. Frau Sch., 26 Jahre alt, 156 cm groß, 85,1 Kilo. Diagnose: Ovarielle Fettsucht, Cholelithiasis acuta. Heredität unbekannt. Normale Entwicklung im Kindesalter, Menses mit 13 Jahren einsetzend, stets normal bis vor 2 Jahren. Damals anscheinend Bauchhöhlenschwangerschaft; Operation: Entfernung der rechten Adnexe und des Blinddarms. Die Regel blieb $\frac{1}{2}$ Jahr aus, seitdem sehr schwach und unregelmäßig. Seit der Operation sehr starke Gewichtszunahme. Die Patientin kommt im akuten Gallensteinanfall herein, der rasch abklingt, nach einigen Tagen fast ganz beschwerdefrei. Status praes.: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit im ganzen gleichmäßigen Fettansatz, nicht schmerzhaft. Behaarung normal. Da die Patientin nicht auf meiner Stat. lag, sondern nur zugeschickt wurde, fehlt mir ein Teil der näheren Befunde. Schilddrüse nicht tastbar. Blutbild: 89% Hb., 4,9 Mill. Erythrocyten, 7200 Leukocyten. Differentialbild: —, —, —, —, 7, 52, 31, 10. Leber deutlich vergrößert, schmerzhaft. Urin o. B. Herzgefäßsystem, Lungen, Magendarm, Nervensystem normal.

4. Frau W., 52 Jahre alt, 160 cm groß, 120 Kilo. Diagnose: cerebrale Fettsucht. Myodegeneratio cordis. Heredität: Mutter sehr stark gewesen, Vater normal, 3 Brüder ebenfalls korpulent. Normale Entwicklung als Kind, Menses mit 12 Jahren einsetzend, immer regelmäßig, mit 47 Jahren Menopause. Schon als Kind sehr dick. Wird später Gastwirtsfrau und nimmt dabei noch weiter zu, so daß sie öfter fast 3 Zentner wog. Vor 10 Jahren aus der Gastwirtschaft heraus. In den letzten 10 Jahren öfter strenge Diät gehalten, doch trotzdem kaum abgenommen (hat dann immer kaum Urin!). In letzter Zeit deutliche Atemnot beim Treppensteigen. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit fast gleichmäßiger Fettverteilung und nur geringer Schmerzhaftigkeit. Behaarung normal. Mäßige Cyanose. Sella turcica normal. Schilddrüse nicht tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale normal. Ausgesprochene Wassersalzstörungen bei guter Konzentrationsfähigkeit. Keine alimentäre Glykosurie. Blutbild: 74% Hb., 5,5 Mill. Erythrocyten, 6700 Leukocyten. Differentialbild: —, —, —, —, 50, 50, —. Wassermannreaktion negativ, Rest-N₂: 48 mg%, Blutzucker: 0,115%. Herzgefäßsystem: Mäßige Myodegeneratio cord., Blutdruck 135/70. Leber nicht tastbar, Urin o. B. Lungen, Magendarm und Nervensystem o. B.

5. Frä. Kr. 23 Jahre alt, 152,5 cm groß, 74,4 Kilo. Diagnose: Postencephalitische Fettsucht. Postencephalitische Psychose. Heredität o. B. Als Kind fast alle Kinderkrankheiten (auch Blinddarmentzündung), war immer sehr schwächlich und zart. Mit 14 Jahren nach einer Grippe eine Encephalitis. Von da an wurde sie sehr stark und änderte sich auch in ihrem ganzen Verhalten, redete Fremde auf der Straße an usw. Seitdem langsame dauernde Verschlimmerung. Mit 14 Jahren Mensesbeginn immer regelmäßig. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit Betonung der Brüste und des Leibes. Fettlager stark schmerzhaft. Behaarung normal. Kein Parkinsonismus. Sella turcica normal. Schilddrüse gerade tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale normal. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Galaktoseprobe negativ. Blutbild: 90% Hb., 5,0 Mill. Erythrocyten, 4600 Leukocyten. Differentialbild: 2, 3, —, —, 2, 63, 28, 2. Wassermannreaktion negativ, Rest-N₂: 25, 2 mg%, Kochsalz: 0,585%. Ausgesprochene Vagotonie: Blutdruck 110/60 mm. Urin o. B. Herzgefäßsystem, Lungen, Magendarm normal.

6. Knabe E., 11 Jahre alt, 130 cm groß, 41,6 Kilo. Diagnose: Laurence-Biedlsche Krankheit. Heredität: Eltern usw. völlig normal. Von Kindheit an dick, ausgesprochener Typ der Dystrophia adiposogenitalis, starke Sehschwäche, reichlich Durst, mäßige Kopfschmerzen. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit (Typ Fröhlich). Fettlager nirgends druckschmerzhaft. Keinerlei sekundäre Geschlechtsbehaarung. Turmschädel, Polydaktylie, Kryptorchismus unilateralis, atypische Retinitis pigmentosa. Geistige Entwicklungshemmungen. Sella turcica etwas groß. Schilddrüse nicht tastbar. Genitale stark hypoplastisch. Zeichen eines leichten Diabetes insipidus. Keine alimentäre Glykosurie, ausgesprochene Vagotonie. Blutdruck: 110/70 mm. Blutbild: 81% Hb., 5,4 Mill.

Erythrocyten, 10 000 Leukocyten, Differentialbild: —, 3, —, —, 1, 62, 33, 1. Wassermannreaktion negativ, Blutzucker: 0,11%, Kochsalz 0,62%. Blutsenkung: 12 mm pro Stunde. Lungen: Herzgefäßsystem, Magen-Darm, Nieren o. B. Kein Hirndruck.

7. Herr D., 49 Jahre alt, 168 cm groß, 103 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht. Heredität o. B. Als Kind normale Entwicklung, niemals ernstlich krank gewesen, bis auf ein Gallenleiden. Seit etwa 10 Jahren sehr stark geworden, häufig Kopfschmerzen, Schwindelgefühl. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit relativ gleichmäßiger Fettverteilung (keine Schmerzhaftigkeit der Fettlager). Behaarung normal. Sella turcica normal. Schilddrüse gerade tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale normal. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Blutbild normal, Urin o. B. Blutdruck: 150/100 mm Hg., Wassermannreaktion negativ. Herzgefäßsystem: Aortenkonfiguriertes Herz mit etwas breiter Aorta; Bradykardie, geringe periphere Sklerose. Lungen, Magen-Darm und Nervensystem o. B.

8. Mädchen E., 12 Jahre alt, 143 cm groß, 51,5 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht und Epilepsie. Heredität o. B. Als Kind Rachitis, schon als Kind dick, mit 7 Jahren Lungenentzündung und Mittelohreiterung, mit 10 Jahren Masern, mit 11 Jahren leichte Gelbsucht. Seit $\frac{3}{4}$ Jahr menstruiert, erst regelmäßig, dann wieder öfter aussetzend; eigenartige Absencen seit dieser Zeit, dazu typische epileptische Anfälle, psychische Störungen, Anfälle in letzter Zeit häufig, zeitweise fast jeden Tag. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit, mit Betonung der Brüste und des Leibes, Behaarung für ihr Alter reichlich, Zungenbisse. Sella turcica normal groß, Proc. clin. post. etwas unscharf. Schilddrüse deutlich vergrößert, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale normal. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Deutliche Hirndruckzeichen: fragliche Stauungspapille, Vagotonie. Blutbild: 85% Hb., 4,1 Mill. Erythrocyten, 6600 Leukocyten. Differentialbild: —, 1, —, —, 4, 63, 29, 2. Wassermannreaktion im Blut und Liquor negativ. Blutzucker: 0,093%, Kochsalz: 0,63%, Calcium: 11,7 mm. Urin o. B. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B. Kein Anhalt für Hirntumor, keine Zeichen für Tetanie.

9. Fr. C., 34 Jahre alt, 156 cm groß, 83,0 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht. Heredität: Vater zuckerkrank, Mutter gallenleidend. — Als Kind Masern. Menses im 14. Jahr einsetzend, oft häufiger als normal, aber nicht schmerzhaft. Seit $1\frac{1}{2}$ Jahren nimmt die Patientin sehr stark zu, von 136 Pfund auf fast 2 Zentner. Sporttreiben hat nichts genützt. Nur strengste Karellaure. Seit der Zeit der Zunahme heftige Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hitzten und Kältezustände, Schlaf schlecht, Nervosität, Arbeitskraft vermindert. Menses alle 3 Wochen. Inkretan wirkungslos. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit Betonung von Leib und Brüsten. Fettlager stark schmerzhaft. Hände bläulich gefärbt, oft die Farbe wechselnd. Behaarung: leichtes Ergrauen des Kopphaares. Nervenaustrittspunkte am Schädel zum Teil schmerzhaft. Sella turcica normal. Schilddrüse gerade tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale normal. Mäßige Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Deutliche Hirndrucksymptome: Bei der Lumbalpunktion erhöhter Druck, sonst Liquor o. B. Keine Stauungspapille. Wassermannreaktion negativ. Blutbild: 85% Hgb., 6,4 Mill. Erythrocyten, 11 100 Leukocyten. Differentialbild: —, 1, —, —, 2, 68, 29, —. Herzgefäßsystem: Blutdruck 120/80 mm Hg.; im ganzen o. B. Lungen, Magen-Darm, Nervensystem o. B. Die Patientin nimmt auch unter strengster Diät bei genauester klinischer Beobachtung nicht ab, so lange man mit der Calorienzufuhr oberhalb des auf dem Nüchternruhwert ohne Zusätze berechneten Tagescalorienwert bleibt. Erst wenn erheblich darunter geht, z. B. bei strengster Karellaure tritt die Abnahme auf. Durch die Darreichung von Thyreoidin (3mal 0,1 pro die) ändern sich diese Verhältnisse etwas, doch nicht wesentlich. Auch jetzt bleibt die Abnahme noch aus, wenn man oberhalb des Wertes: Nüchternruheumsatz + 200 Calorien bleibt. Bei hohen Thyreoidindosen, die aber wegen starker Tachykardie usw. nicht gut vertragen werden, tritt stärkere Beeinflussung und Abnahme ein. Die Wassersalzverhältnisse wurden streng beachtet (Zufuhr auf 800 ccm pro die beschränkt!).

11. und 12. Knabe H. und B. Beide Knaben bieten das typische Bild der Dystrophia adiposo-genitalis (Fröhlich). Nähere Einzelheiten erübrigen sich daher. Die Sella turcica ist bei beiden etwas flach und klein, aber scharf begrenzt. Die Schilddrüse gerade tastbar. Das Genitale stark hypoplastisch. Keine Wassersalzstörungen; keine alimentäre Glykosurie; ausgesprochene Vagotonie, Wassermannreaktion negativ. Blutbild normal. Beide klagen öfter über Kopfschmerzen. Augenhintergrund normal.

13. Frau L., 30 Jahre alt, 160 cm groß, 95,5 Kilo. Diagnose: Ovarielle Fettsucht. Heredität o. B. Als Kind Masern, mit 21 Jahren Unfall (Bein überfahren), mit 11 Jahr setzten die Menses ein, bis vor 4 Jahren immer regelmäßig und normal. Damals eine Fehlgeburt mit anschließender Bauchfellentzündung, seit welcher das Unwohlsein nur noch alle 10 Wochen, ganz gering und schmerzhaft auftritt. Seitdem starke Körpergewichtszunahme trotz dauernder Diät und körperlicher Leistung. Die Patientin ist matt, hat oft Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit besonderer Betonung des Leibes, der Hüften, der Oberarme und der Brüste. Fettlager nicht schmerzhaft. Behaarung normal. Sella turcica normal, Proc. clin. post. etwas verdickt. Schilddrüse gerade tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale: Vaginitis und beiderseits Stränge im Parametrium. Geringe Wassersalzstörungen. Geringe alimentäre Glykosurie (Blutzucker: 0,117). Blutbild: 75% Hb., 4,8 Mill. Erythrocyten, 6200 Leukocyten. Differentialbild: —, 1, —, —, 1, 63, 32, 3. Wassermannreaktion negativ, Urin o. B. Zwerchfellhochstand. Herzgefäßsystem, Lungen, Nervensystem o. B.

14. Fr. Schramm, 23 Jahre, 151 cm groß, 66,2 Kilo. Diagnose: Thyreogene Fettsucht. Heredität: Mutter dick, 2 Schwestern ebenfalls. Als Kind Windpocken und Keuchhusten. Immer viel an Kopfschmerzen gelitten. Menses setzten mit 14 Jahren ein, immer regelmäßig. Patientin war immer dick, hat aber in den letzten 6 Monaten 22 Pfund zugenommen. Status praesens: Ausgesprochene Fettsucht mit etwa gleichmäßiger Fettverteilung und hartem, nicht druckschmerzhaften Fettgewebe. Behaarung normal, Haut etwas rau. Sella turcica normal. Schilddrüse gerade tastbar, leichte hypothyreotische Zeichen. Genitale normal. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Galaktoseversuch negativ. Blutbild: 74% Hb., 4,9 Mill. Erythrocyten, 8300 Leukocyten. Differentialbild: —, 6, —, —, 6, 58, 28, 2. Rest-N₂: 39,2 mg% Kochsalz: 0,64% Calcium 12,3 mg%, Blutzucker: 0,087%. Ausgesprochene Vagotonie. Urin o. B. Herzgefäßsystem, Pulmones, Magen-Darm, Nervensystem o. B.

15. Fr. H., 16 Jahre alt, 174 cm groß, 75 Kilo. Diagnose: Dystrophia adiposo-genitalis. Heredität: Mutter litt an Basedow. Als Kind oft Kopfschmerzen und Übelsein, schlecht in der Schule mitgekommen, mußte eine besondere Klasse besuchen. Menses mit 13½ Jahren begonnen, erst regelmäßig, bis sie in den letzten Jahren öfter mehrere Monate wegblieb, im ganzen schmerzfrei. Schon immer dick gewesen, in den letzten Jahren aber besondere Zunahme. Status praesens: Großes dickes Mädchen, mit besonders starken Brüsten, Behaarung normal. Intellektuell deutlich zurückgeblieben, etwas jähzornig. Sella turcica: Im ganzen klein, eine Knochenspanne am Eingang, diesen fast ganz deckend. Schilddrüse deutlich groß, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale hypoplastisch. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Galaktoseprobe negativ. Ausgesprochene Vagotonie (Valsalva +++). Blutbild: 80% Hb., 4,1 Mill. Erythrocyten, 6400 Leukocyten. Differentialbild: —, 5, —, —, 3, 49, 40, 3. Rest-N₂: 33,6 mg%, Kochsalz: 0,588%, Calcium: 10,2 mg%. Wassermannreaktion negativ, Urin o. B. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B.

16. Fr. S., 21 Jahre alt, 168 cm groß, 92,5 Kilo. Diagnose: Postencephalitische Fettsucht. Heredität: Vater Trinker, Mutter an Schlaganfall gestorben. Als Kind mit 11 Jahren Lungenleiden, wurde verschickt und angeblich völlig ausgeheilt. Mit 16 Jahren schwere Grippe, an die sich ein wochenlanger Zustand schwerer Schlafsucht und starker Kopfschmerzen anschloß. Zeitweise Doppeltsehen. Seit der Krankheit leidet sie dauernd an Müdigkeit, muß viel schlafen und hat sehr stark zugenommen, ohne irgendwie viel zu essen. Menses setzten mit 13 Jahren ein, immer regelmäßig und normal. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit besonderer Betonung von Brust, Leib und Gesäß. Fettlager nicht schmerzhaft. Behaarung normal. Sella turcica normal. Schilddrüse gerade tastbar. Genitale normal. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Ausgesprochene Vagotonie (Valsalva +++). Blutbild: 76% Hb., 4,3 Mill. Erythrocyten, 7800 Leukocyten. Differentialbild: —, 4, —, —, 5, 52, 28, 11. Blutdruck: 105/70 mm Hg. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B. Urin o. B.

17. Fr. P., 21 Jahre alt, 166 cm groß, 68,6 Kilo. Diagnose: Ovarielle Fettsucht. Heredität: Mutter ebenfalls dick. Als Kind Masern, Scharlach und Diphtherie. Leidet seit frühester Kindheit oft an Kopfschmerzen. Menses mit 17 Jahren beginnend, sehr unregelmäßig, oft Aussetzen. Seit 3 Jahren völlig sistierend. Von da an alle 4 Wochen starke Schmerzen im Unterleib. Trotz geringer Nahrungsaufnahme starke Zunahme

seit dem Sistieren der Menses. Im letzten Jahre 24 Pfund zugenommen. Ziemlich starke Stuhlverstopfung. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit Betonung des Leibes, der Hüften und Oberschenkel. Brüste und Arme fettarm. Behaarung normal. Sella turcica etwas klein, aber scharf begrenzt. Schilddrüse nicht tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale hypoplastisch, Mammae wenig entwickelt. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Ausgesprochene Vagotonie (Valsalva +++). Blutdruck: 115/70 mm Hg., Blutbild: 83% Hb., 4,4 Mill. Erythrocyten, 7800 Leukocyten. Differentialbild: —, 2, —, —, 2, 65, 28, 3. Blutzucker: 0,093%, Kochsalz: 0,62%. Urin o. B. Herzgefäßsystem, Lungen und Nervensystem o. B. In klinischer Behandlung nahm die Patientin, die sehr gern dünner werden wollte, trotz einer strengen Kost von 1450 bis 1500 Calorien und genauer Flüssigkeitsbeschränkung auf 1 Liter — 14 Tage durchgeführt — nicht ab. Zulage von Ovarialtabletten (Ovotransannon und Oophorin) ergaben keine Änderung. Erst nach Zugabe von Thyreoidin (3mal täglich 0,1) kam es zur Abnahme; der Nüchternruhwert stieg um 20% an. Außerdem trat nach 14 Tagen Schilddrüsenmedikation das Unwohlsein, das seit 2 Jahren ausgeblieben war, wieder ein.

18. Frau H., 36 Jahre alt, 160 cm groß, 112 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht. Heredität o. B. Als Kind Masern und Diphtherie. Normale Entwicklung. Menses mit 16 Jahren beginnend, immer unregelmäßig. Mit 24 Jahren geheiratet, 3 Kinder (gesund). Von 1921—1924 4 Operationen durchgemacht: Pleuraempyem, Venenthrombose, Prolapsoperation und schließlich Bruchoperation. Nach der Bruchoperation setzte Gewichtszunahme ein, sie kam in 3 Jahren von 120 Pfund auf 225 Pfund; dabei will sie sehr wenig gegessen haben. Häufig starke Kopfschmerzen und mäßiges Schwindelgefühl. Öfters cystitische Beschwerden. Status praesens: Starke Fettleibigkeit mit besonderem Fettlagern am Leib. Dort auch starke Schmerzhaftigkeit des Fettes. Behaarung normal. Sella turcica: Kleine Knochenspange deckt den Eingang, sonst Sella normal. Schilddrüse gerade tastbar, keine Zeichen für Hypothyreose. Genitale: Mäßiger Prolaps, sonst o. B. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Galaktoseversuch negativ. Mäßige Vagotonie, ausgesprochene Bradykardie. Blutdruck: 135/80 mm Hg., Blutbild: 76% Hb., 4,2 Mill. Erythrocyten, 7800 Leukocyten. Differentialbild: —, 2, —, —, 4, 37, 49, 8. Rest-N₂: 36,4 mg%, Kochsalz: 0,59%. Blutzucker: 0,102%. Urin leicht cystitisch. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B. Die Patientin wurde sehr lange beobachtet. Sie nahm trotz strengster Diät und mäßigen Dosen Thyreoidin (bis zu 3mal täglich 0,1) nicht ab. Dabei kam es leicht zu hyperthyreotischen Symptomen, so daß die Dosen nicht weiter gesteigert werden konnten. Eigenartigerweise trat ein gewisser Erfolg ein, als die Schilddrüsenmedikation mit Ovarialsabstanz (Ovovop) kombiniert wurde.

19. Frl. K., 28 Jahre alt, 157,5 cm groß, 66,5 Kilo. Diagnose: Cerebrale (reaktive?) Fettleibigkeit bei Struma mit zeitweiser Hyperthyreose. Heredität o. B. Als Kind normal entwickelt; Keuchhusten, Diphtherie, Menses mit 15 Jahren, normal, regelmäßig. Mit 16 Jahren trat allmählich eine Struma auf, dabei kein Herzklopfen, keine Gewichtsabnahme. Die Struma wuchs allmählich; in den letzten Jahren kam es nach einer großen Erregung zu einem rascheren Wachstum des Kropfes mit zeitweise deutlichen thyreotoxischen Symptomen (Herzklopfen, Haarausfall, Schweiß, Nervosität). Seit 1/2 Jahre traten Kopfschmerzen hinzu und eine ziemlich erhebliche Körpergewichtszunahme (15 Pfund). Status praesens: Mäßige Fettleibigkeit, Fettlager besonders an den Brüsten und in den Bauchdecken, gute Muskulatur. Beiderseits Hüftgelenksluxation. Kein Fieber, Behaarung normal. Deutliche Struma. Sella turcica normal, Genitale o. B. Keine Wassersalzstörungen, keine alimentäre Glykosurie. Ausgesprochene Vagotonie. Blutdruck: 110/75 mm Hg., Puls 80—90. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B. Urin o. B. Blutbild: 80% Hb., 4,8 Mill. Erythrocyten, 6300 Leukocyten. Differentialbild: —, 3, —, —, 7, 52, 33, 5.

20. Herr P., 51 Jahre alt, 187 cm groß, 138,5 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht. Heredität o. B. Als Kind normale Entwicklung, auch späterhin nie ernstlich krank gewesen, seit etwa 15 Jahren allmählich dicker geworden, besonders aber erst in den letzten 5 Jahren. Oft Kopfschmerzen, Schwindelgefühle. In letzter Zeit auch Beschwerden beim Treppensteigen. Status praesens: Sehr starke Fettleibigkeit mit besonderer Betonung des Leibes wie der Oberschenkel. Fettlager nicht schmerzhaft, Behaarung normal, kein Fieber. Sella turcica: Im ganzen etwas groß, dazu Abflachung und Reklination mit Atrophie der Proc. clin. post. Schilddrüse gerade tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale normal. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Urin o. B. Blutdruck: 155/80 mm

Hg., Wassermannreaktion negativ. Blutbild: 81% Hb., 5,2 Mill. Erythrocyten, 8200 Leukocyten. Differentialbild: —, 1, —, —, 1, 58, 36, 4. Herzgefäßsystem: Aortenkonfiguriertes Herz, breite Aorta, Zwerchfellhochstand, etwas Stauungslunge. Magen-Darm und Nervensystem o. B.

21. Frl. Fr., 20 Jahre alt, 162 cm groß, 81,1 Kilo. Diagnose: Ovarielle Fettsucht. Heredität o. B. Als Kind Scharlach, Diphtherie, Typhus und mit 9 und 17 Jahren Eierstocksentzündung rechts. Mit 12 Jahren Blinddarmoperation, mit 14 Jahren Lungenentzündung, mit 13 Jahren traten die Menses ein, immer unregelmäßig, oft aussetzend, vor 1 Jahr wegen starker Schmerzen Unterleibsoperation; seitdem sistieren die Menses völlig. Seit der Operation 30 Pfund zugenommen, oft Blutwallungen zum Kopf, Schwindelgefühl und Erbrechen, leichter Bartwuchs. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit besonderer Betonung des Leibes. Fettlager nicht druckschmerzhaft. Behaarung normal bis auf geringen Bartwuchs. Sella turcica deutlich groß, aber gut begrenzt. Schilddrüse: Wegen des Fettes nicht sicher tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale: Adnexe anscheinend beiderseits entfernt. Uterus normal. Deutliche Wassersalzstörungen. Geringe alimentäre Glykosurie. Ausgesprochene Vagotonie; Puls 70/80. Augenhintergrund o. B. Blutdruck: 115/80 mm Hg. Blutbild: 84% Hb., 4,8 Mill. Erythrocyten, 10 600 Leukocyten. Differentialbild: —, —, —, —, 5, 79, 14, 2. Kochsalz: 0,60%, Blutzucker: 0,109%. Calcium: 9,4 mg%. Wassermannreaktion negativ, Urin o. B. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B.

22. Frau Th., 39 Jahre alt, 167 cm groß, 92,7 Kilo. Diagnose: Hypophysär-cerebrale Fettsucht. Heredität o. B. Als Kind Scharlach, Masern und Röteln, viele Anginen. Menses mit 14 Jahren beginnend, schwach, aber regelmäßig, eine Geburt (Kind gesund). Mit 27 Jahren Ruhr, bis zur Heirat normales Gewicht, dann Zunahme. Im Krieg wieder etwas abgenommen, von 1919 an erneute Zunahme. Nur wenn sie direkt hungert, nimmt sie ab. Bei normaler Kost starke Zunahme. Oft Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Status praesens: ausgesprochene Fettleibigkeit mit Betonung des Gesäßes und der Oberschenkel. Behaarung normal. Deutliche Dermographie. Sella turcica groß und tief. Schilddrüse gerade tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale leicht hypoplastisch. Geringe Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Augenhintergrund normal. Ausgesprochene Vagotonie. Blutdruck: 148/80 mm Hg. Blutbild: 76% Hb., 4,0 Mill. Erythrocyten, 9700 Leukocyten. Differentialbild: —, 2, —, —, 2, 69, 24, 2. Blutzucker: 0,11%, Kochsalz 0,59%. Rest-N₂: 28,0 mg%. Wassermannreaktion negativ. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B.

23. Frau W., 34 Jahre alt, 155 cm groß, 76,0 Kilo. Diagnose: pluriglanduläre Fettsucht. Beginnende Osteomalacie. Heredität: Mutter zuckerkrank. Als Kind Diphtherie, mit 15 Jahren Beginn der Menses, immer regelmäßig und normal. 3 gesunde Kinder. Vor einem Jahre am Leistenbruch operiert. Seit $\frac{3}{4}$ Jahr stark zugenommen, trotz mäßigen Essens und reichlich körperlicher Arbeit (Förstersfrau!). Unruhiger Schlaf, Unwohlsein in den letzten Jahren, schwächer, seit einigen Wochen fehlend, zunehmende Mattigkeit und Beschwerden bei längerem Stehen. Schmerzen im Becken und Kreuzbein. Patientin gibt an, etwas kleiner geworden zu sein. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit besonderer Betonung des Leibes, keine Schmerzhaftigkeit der Fettlager. Patient sieht deutlich älter aus, als sie ist. Mäßige Kyphoskoliose und starke Schmerzhaftigkeit des Beckens und der unteren Wirbelsäule, starker Dermographismus. Kein Fieber. Urin o. B. Sella turcica etwas groß, aber scharf begrenzt. Schilddrüse gerade tastbar, leichte hypothyreotische Zeichen. Genitale: Starker Fluor, Erosion an der Portio, Endometritis chronisch. Deutliche Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Ausgesprochene Vagotonie. Blutbild: 72% Hb., 4,3 Mill. Erythrocyten, 6600 Leukocyten. Differentialbild: —, 12, —, —, 8, 45, 28, 4. Blutsenkung normal. Blutdruck: 125/80 mm Hg. Deutliche Zeichen einer leichten Osteomalacie. Kochsalz: 0,62%; Blutzucker: 0,079%. Keine Darmwürmer. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm o. B.

24. Frau Ki., 49 Jahre alt, 156 cm groß, 84,3 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht. Dystrophia muscul. progress. Essentielle Hypertonie, mäßige Myodegen. cordis. Heredität: Eltern und Schwestern ebenfalls sehr dick. Als Kind normal entwickelt, schon von Kindheit auf dick. Nie abgemagert, aber dabei sehr behende. Keine Kopfschmerzen. Mit 16 Jahren Beginn der Menses, immer regelmäßig und normal. 1 gesundes Kind. Seit $\frac{1}{4}$ Jahr starke Schwäche im linken Arm, bald darauf im rechten Bein und auch im rechten

Arm; in letzter Zeit in der Rückenmuskulatur ebenfalls. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit besonderen Fettlagern am Leibe (nicht druckschmerzhaft). Behaarung normal. Sella turcica regelrecht. Schilddrüse nicht tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale o. B. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Blutbild: 78% Hb., 4,6 Mill. Erythrocyten, 7200 Leukocyten. Differentialbild: —, 2, —, —, 3, 71, 20, 4. Rest-N₂: 47,6 mg⁰/₀; Kochsalz: 0,61%₀. Calcium: 9,8 mg⁰/₀. Blutzucker: 0,081%₀. Blutsenkung normal. Blutdruck: 205/100 mm Hg. Urin o. B. Keine Nierenstörungen. Herzgefäßsystem: Mäßige Myodegeneratio cordis, ziemlich erhebliche Gefäßsklerose. Achylia gastrica, Lungen o. B. Nervensystem o. B.

25. Frau Str., 49 Jahre alt, 159 cm groß, 101 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht. Heredität: Vater Schlaganfall, Mutter Carcinom. Mit 13 Jahren Beginn der Menses, immer regelmäßig, mit 44 Jahren Menopause, mit 16 Jahren Gürtelrose, mit 30 Jahren Erysipel. 10 gesunde Kinder. Patientin hat mehrmals sehr starke Gewichtsschwankungen durchgemacht, ohne daß sie einen Grund weiß. Zeitweise Gallenleiden. Im letzten halben Jahre ist sie sehr dick geworden, reichlich Kopfschmerzen, oft Brechneigung, Appetit gering, im ganzen schwach. Stuhlgang normal. Status praesens: Starke Fettleibigkeit, besonders am Gesäß, am Leib und an den Oberschenkeln. Fettlager stellenweise sehr schmerzhaft. Behaarung normal. Sella turcica regelrecht. Schilddrüse gerade tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale: Mäßiger Prolaps, sonst normal. Keine Wassersalzstörungen. Geringe alimentäre Glykosurie. Sehr starke Vagotonie. Bradykardie. Blutdruck: 110/75 mm Hg., Blutbild: 74% Hb., 4,8 Mill. Erythrocyten, 8200 Leukocyten. Differentialbild: —, 3, —, —, 9, 65, 21, 2. Blutsenkung normal. Rest-N₂ 42,0 mg⁰/₀. Kochsalz: 0,63%₀. Calcium: 9,0 mg⁰/₀; Blutzucker: 0,086%₀; $\delta = -0,59$. Urin o. B. Galaktoseprobe negativ. Herzgefäßsystem, Lungen, Magen-Darm, Nervensystem o. B.

26. Frau Fr., 43 Jahre alt, 170 cm groß, 88,3 Kilo. Diagnose: Cerebrale Fettsucht. Sclerodermia circumscripta (am Hals). Heredität o. B. Als Kind Masern und Diphtherie, mit 12 Jahren Beginn der Menses, immer regelmäßig, sehr stark. 1 gesundes Kind. Hat vom Mann mit 25 Jahren Lues akquiriert und eine Kur durchgemacht. Seit etwa 10 Jahren ist Patientin dicker geworden, häufig Kopfschmerzen. Seit 1 Jahre bemerkt die Patientin Hautveränderungen am Hals. Status praesens: Ausgesprochene Fettleibigkeit mit besonderen Fettlagern am Leib (kein Druckschmerz). Behaarung normal. Sella turcica: etwas groß, aber scharf begrenzt. Schilddrüse nicht tastbar, keine hypothyreotischen Zeichen. Genitale normal. Keine Wassersalzstörungen. Keine alimentäre Glykosurie. Blutdruck: 140/80 mm Hg. Blutbild: 75% Hb., 4,8 Mill. Erythrocyten, 6100 Leukocyten. Differentialbild: —, —, —, —, 4, 50, 40, 6. Blutsenkung etwas beschleunigt (25 mm pro Stunde). Rest-N₂: 33,6 mg⁰/₀. Kochsalz: 0,59%₀. Blutzucker: 0,102%₀; $\delta = -0,57$. Wassermannreaktion fraglich. Herzgefäßsystem: Mäßige Aortitis und aortenkonfiguriertes Herz, gut tonisiert, keine Zeichen für Herzinsuffizienz. Mäßiges Lungenemphysem. Magen-Darm normal. Am Nervensystem keine Zeichen für Lues.

II. Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit.

Von

Alfred Gottschalk-Stettin.

Inhalt.

	Seite
Literatur	56
Einleitung	60
I. Caramel	60
II. Geröstete Stärkepräparate	62
III. Anhydrozucker	63
a) α -Glucosan und Tetra- α -Glucosan (Salabrose)	63
b) Laevoglucosan	66
c) Isosaccharosan (Mellitose).	66
IV. Polyamylosen	69
V. Glucoson	69
VI. Dioxyaceton (Oxantin)	70
VII. d-Fructose	77
VIII. Inulin	81
IX. d-Sorbit	83
X. Hediosit	86
Rückblick und theoretische Erörterungen	87

Literatur.

- Barrenscheen, H. K., F. Doleschall, und L. Popper: *Biochem. Z.* **177**, 67 (1926) (d-Fructose).
- Bodansky, M.: *J. of biol. Chem.* **56**, 387 (1923) (d-Fructose).
- Bohland: *Ther. Mh.* **1894**, 377 (d-Fructose).
- Borchardt, M. und H. Finkelstein: *Dtsch. med. Wschr.* **1893**, 989 (d-Fructose).
- Bornstein, A. und K. Holm: *Biochem. Z.* **130**, 209 (1922) d-Fructose).
- Bouchardat, A.: *De la glycosurie ou diabète sucré*, p. 154. Paris 1875. (Lävulose, Inulin.)
- Boytinck, K.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 72 (1927) (Salabrose).
- Branchli, E.: *Schweiz. med. Wschr.* **1927**, 249 (Salabrose).
- Campbell, W. R., A. A. Fletcher, J. Hepburn, und J. Markowitz: *J. of biol. Chem.* **67**, 57 (1926) (Dioxyaceton). — *J. of Pharmacol.* **27**, 258 (1926) (Dioxyaceton).
- und J. Hepburn: *J. of biol. Chem.* **68**, 575 (1926) (Dioxyaceton)
- und J. Markowitz: *J. clin. Invest.* **4**, 37 (1927) (Dioxyaceton, d-Fructose).
- — Amer. *J. Physiol.* **80**, 561 (1927) (Dioxyaceton).
- Cathcart, E. P. und J. Markowitz: *Biochem. J.* **21**, 1419 (1927) (Dioxyaceton).
- Clellan, W. S. Mc, A. Biasotti, und R. R. Hannon: *J. of biol. Chem.* **78**, 719 (1928) (Dioxyaceton).
- Cori, C. F.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 459 (1926) (d-Fructose).
- und G. T. Cori: *J. of biol. Chem.* **76**, 755 (1928) (d-Fructose-Dioxyaceton).
- Corley, R. C.: *J. of biol. Chem.* **78**, Nr 1, 60 (1928) (d-Fructose).

- Cramer, M. und E. H. Cox: *Helvet. chim. Acta* **5**, 884 (1922) (α -Glucosan).
 Creveld, S. van und W. L. Ladenius: *Z. klin. Med.* **107**, 328 (1928) (d-Fructose).
 Cruickshank, E. W. H.: *J. of Physiol.* **47**, 1 (1913) (d-Fructose).
 — B. Narayana u. D. L. Shrivastava: *Indian J. med. Res.* **16**, 479 (1928) (Glykogen).
 Deuel, H. J., S. S. Waddell, und J. A. Mandel: *J. of biol. Chem.* **68**, 801 (1926) (Tetra-
 glucosan). — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 431 (1926) (Tetraglucosan).
 Eisner, G.: *Z. exper. Med.* **60**, 271 (1928) (d-Fructose).
 Eliassow, W.: *Z. klin. Med.* **95**, 384 (1922) (Inulin).
 Embden, G., K. Baldes, und E. Schmitz: *Biochem. Z.* **45**, 108 (1912) (Dioxyaceton).
 — und W. Griesbach: *Z. physiol. Chem.* **91**, 251 (1914) (d-Sorbit).
 — und S. Isaac: *Z. physiol. Chem.* **99**, 297 (1917) (Glykogen).
 — und F. Kraus: *Biochem. Z.* **45**, 1 (1912) (d-Fructose).
 — E. Schmitz, und M. Wittenberg: *Z. physiol. Chem.* **88**, 210 (1913) (Dioxyaceton).
 Falta, W.: *Erg. inn. Med.* **2**, 94 (1908) (d-Fructose).
 Fischer, E.: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **21**, 2631 (1888); **22**, 87 (1889) (Glucosan).
 — und J. Tafel: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **22**, 97 u. 106 (1889) (Dioxyaceton).
 Fischler, F.: *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 605. (Dioxyaceton).
 Folin, O. und H. Berglund: *J. of biol. Chem.* **51**, 213 (1922) (d-Fructose).
 Foster, G. L.: *J. of biol. Chem.* **55**, 291 (1923) (d-Fructose).
 Frerichs, F. Th.: *Zur Glykogenbildung in der Leber. Inaug.-Diss. Würzburg 1876* (Inulin).
 Friedrichsen, F.: *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 1294 (Salabrose).
 Gélis, M. A.: *C. r. Acad. Sci. Paris* **51**, 331 (1860) (Glucosan).
 Goldblatt, M. W.: *Biochem. J.* **22**, 464 (1928) (Dioxyaceton).
 Gottschalk, A.: *Z. exper. Med.* **26**, 34 (1922) (d-Fructose). — *Klin. Wschr.* **1924**, 713
 (Glykogen, d-Fructose, Dioxyaceton). — *Z. physiol. Chem.* **168**, 267 (1927) (Glykogen).
 — *Klin. Wschr.* **1925**, 2454 (Glykogen). — *Z. exper. Med.* **50**, 42 (1926) (Glykogen). —
Z. physiol. Chem. **170**, 23 (1927) (α -Glucosan, Tetra- α -Glucosan, Laevoglucosan). —
Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 87 (1929) (Anhydrozucker). — *Med. Welt* **1928**, Nr 45
 (Diabetes). — *Handbuch der Biochemie der Menschen und der Tiere* (herausgegeben
 von C. Oppenheimer). 2. Aufl., Bd. 2, S. 485. 1925 (Chemie des KH-Stoffwechsels). —
Erg. Physiol. **25**, 643 (1926) (Biochemie des KH-Abbaues).
 Gottstein, W. und A. Bohe: *Z. Kinderheilk.* **41**, 287 (1926) (Salabrose).
 Goudberg, A.: *Z. exper. Path. u. Ther.* **13**, 310 (1913) (Inulin).
 Grafe, E.: *Münch. med. Wschr.* **1914**, 1433 (Caramel). — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **116**,
 437 (1914) (Caramel). — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **143**, 1 (1923) (geröstete Stärkearten). —
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1921**, 249 (caramelisierte Kohlenhydrate). — *Erg. ges.*
Med. (herausgegeben von Th. Brugsch) **5**, 449 (1924) (Caramel). — *Ther. Gegenw.*
1924, S. 8 (geröstete Kohlenhydrate). — *Fortschr. Ther.* **1926**, S. 37 (Anhydrozucker). —
Allg. med. Ztg. **1926**, Nr 20 (Anhydrozucker).
 — und Otto Martiensen: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **143**, 87 (1923) (geröstete Stärke-
 präparate).
 — und F. Meythaler: *Arch. f. exper. Path.* **136**, 360 (1928) (Dioxyaceton). — *Arch. f. exper.*
Path. **131**, 80 (1928) (d-Fructose).
 — und E. v. Schröder: *Klin. Wschr.* **1923**, 2243 (Laevoglucosan).
 Griesbach, W.: *Biochem. Z.* **50**, 457 (1913) (Dioxyaceton).
 Großmann, M. und St. Pollak: *Klin. Wschr.* **1928**, 211 (Dioxyaceton).
 Grube, K.: *Z. klin. Med.* **26**, 340 (1894) (d-Fructose).
 Haycraft, J. B.: *Z. physiol. Chem.* **19**, 137 (1894) (d-Fructose).
 Hédon, E.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 680 (1927) (Salabrose).
 Heimann-Trosien, A. und H. Hirsch-Kauffmann: *Dtsch. med. Wschr.* **1926**,
 1678 (Salabrose).
 Hetényi, G.: *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 1200 (d-Fructose).
 Hewitt, J. A. und H. G. Reeves: *Lancet* **1926**, 703 (Dioxyaceton).
 Himwich, H. E., M. J. Rose, und M. R. Malev: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**,
 238 (1926) (Dioxyaceton).
 Hoeßlin, H. v. und H. Pringsheim: *Münch. med. Wschr.* **1927**, 95; vgl. auch *Z. physiol.*
Chem. **131**, 168 (1923) (Polyamylosen).
 Hynd, A.: *Proc. roy. Soc. Lond., Serie B*, **101**, 244 (1927) (Glucosan).

- Iljin, W. S.: Z. exper. Med. **52**, 24 (1926) (Glykogen).
- Isaac, S.: Med. Klin. **1920**, 1207 (d-Fructose). — Z. physiol. Chem. **89**, 78 (1914) (d-Fructose). — Z. klin. Med. **98**, 296 (1924) (Dioxyaceton).
- und E. Adler: Z. physiol. Chem. **115**, 105 (1921) (d-Fructose). — Klin. Wschr. **1924**, 1208 (Dioxyaceton).
- Iwasaki, K.: Biochem. Z. **203**, 237 (1928) (Dioxyaceton).
- Johansson, J. E.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **16**, 264 (1904); **21**, 1 (1908) (d-Fructose).
- Kahler, H. und K. Machold: Wien. klin. Wschr. **1922**, 414 (d-Fructose).
- Kaufmann, E.: Klin. Wschr. **1929**, 66 (d-Sorbit). — Z. exper. Med. **60**, 116 (1928) (Salabrose).
- Kerb, J.: Z. exper. Med. **43**, 402 (1924) (Tetraglucosan). — Ther. Gegenw. **1926**, 350 (Salabrose). — Ther. Gegenw. **1927**, 61 (Salabrose).
- und E. Kerb - Etzdorf: Biochem. Z. **144**, 60 (1924) (Glucosan). — Biochem. Z. **151**, 435 (1924) (Glucosan).
- und C. Schilling: Med. Klin. **1925**, 1463 (Salabrose).
- Kermack, W. O., Ch. G. Lambie und R. H. Slater: Biochem. J. **20**, 486 (1926) (Dioxyaceton). — Biochem. J. **21**, 40 (1927) (Dioxyaceton).
- Kleinschmidt, H.: Dtsch. med. Wschr. **1927**, 2076 (Salabrose).
- Klemperer, G.: Ther. Gegenw. **1915**, 107 (Caramel).
- Komanos, A. D.: Über die Verdauung des Inulins. Diss. Straßburg 1875.
- Kraner: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 2416 (Hediosit).
- Krehl, L. und H. Mezger: Z. physiol. Chem. **130**, 108 (1923) (Caramel).
- Kretschmer, J.: Berl. klin. Wschr. **1912**, 2221 (Hediosit).
- Kronenberger, F. und P. Radt: Biochem. Z. **190**, 161 (1927) (d-Fructose).
- Külz, E.: Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mell. **1**, 130, Marburg 1874 (d-Fructose, Inulin). — Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg **1876**, Nr 5, 95 (Inulin).
- Labbé, M.: Bull. Acad. Méd. **88**, 393 (1922) (d-Fructose).
- Lambie, Ch. G. und F. A. Redhead: Biochem. J. **21**, 549 (1927) (Dioxyaceton).
- Lampé, E.: Ther. Gegenw. **1912**, 244 (Hediosit).
- Laufberger, V.: Biochem. Z. **158**, 259 (1925) (Dioxyaceton). — Klin. Wschr. **1925**, 151 (Dioxyaceton).
- Laquer, F.: Z. physiol. Chem. **116**, 169 (1921) (Glykogen).
- und P. Meyer: Z. physiol. Chem. **124**, 211 (1923) (Glykogen, d-Fructose).
- Lenel, R.: Arch. f. exper. Path. **77**, 335 (1914) (Hediosit).
- Levene, P. A. und J. G. Bianco: J. of biol. Chem. **79**, 657 (1928).
- Lewis, H. B.: J. amer. med. Assoc. **1912**, 1176 (Inulin).
- Loeb, A.: Biochem. Z. **50**, 541 (1913) (Dioxyaceton).
- Löw, A. und A. Krema: Klin. Wschr. **1928**, 2432 (Dioxyaceton).
- Macleane, H. und O. L. V. de Wesselow: Quart. J. Med. **14**, 103 (1921) (d-Fructose).
- Macleod, J. J. R.: Akademieberichte Leopoldina (Lpz.) **4**, 1 (1929) (Glykogen). — The Fuel of Life. Experimental Studies in normal and diabetic Animals. Princeton 1928 (Dioxyaceton).
- Magin, H. und K. Turban: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 97 (1923) (geröstete Kohlenhydrate).
- Mahler, P. und K. Pasterny: Wien. Arch. inn. Med. **9**, 83 (1924) (geröstete Kohlenhydrate).
- Mandel, A. R. und G. Lusk: Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 472 (1904) (d-Fructose).
- Mann, F. C. und T. B. Magath: Amer. J. Physiol. **55**, 285 (1921) (d-Fructose).
- Markowitz, J. und W. R. Campbell: Amer. J. Physiol. **80**, 548 (1927) (Dioxyaceton).
- Mason, E. H.: J. clin. Invest. **2**, 521 (1926) (Dioxyaceton). — Canad. med. Assoc. J. **1926**, Nr 16 (Dioxyaceton).
- Mendel, L.: Z. Physiol. u. Path. Stoffwechs. **1908**, Nr 17, 641 (Inulin).
- Meyerhof, O.: Biochem. Z. **183**, 176 (1927) (d-Fructose).
- und K. Lohmann: Biochem. Z. **185**, 113 (1927) (d-Fructose).
- Minkowski, O.: Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1893) (d-Fructose).
- Miura, K.: Z. Biol. **32**, 255 (1895) (Inulin).
- Morrell R. S. und J. M. Crofts: J. chem. Soc. Lond. **75**, 786 (1899); **77**, 1219 (1900) u. **81**, 666 (1902) (Glucosan).
- Mostowski, S.: C. r. Acad. Sci. Paris **152**, 1276 (1911) (Dioxyaceton).

- Mouzon, J.: Presse méd. **1927**, 808 (Caramelisierte Kohlenhydrate).
- Neubauer, E.: Arch. f. exper. Path. **61**, 174 (1909) (d-Fructose).
- Neuberg, C. und A. Gottschalk: Biochem. Z. **146**, 164 (1924) (Glykogen, d-Fructose, Dioxyaceton).
- und M. Kobel: Biochem. Z. **203**, 452 (1928) (Dioxyaceton).
- Noble, E. C. und J. J. R. Macleod: Amer. J. Physiol. **64**, 547 (1923) (d-Fructose).
- Nonnenbruch, W.: Z. exper. Med. **48**, 233 (1925) (Anhydrozucker). — Münch. med. Wschr. **1925**, 1821 (Anhydrozucker).
- Noorden, C. v.: Verh. dtseh. Ges. inn. Med. **1921**, 187, und zwar S. 205 (Caramel).
- und S. Isaac: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 8. Aufl. Berlin 1927.
- Noorden, K. H. v.: Dtsch. med. Wschr. **1929**, 483 (d-Sorbit).
- Nothmann, M. und J. Kühnau: Ther. Gegenw. **1925**, 425 (Salabrose).
- Offenbacher, R. und W. Eliassow: Münch. med. Wschr. **1922**, 1508 (Inulin).
- Öhta, K.: Biochem. Z. **38**, 421 (1912) (Hediosit).
- Oppel, W. W.: Biochem. Z. **205**, 47 (1929) (d-Fructose).
- Oppenheimer, S.: Biochem. Z. **45**, 32 (1912) (d-Fructose).
- Palma: Prag. Z. Heilk. **15**, 265 (1894) (d-Fructose).
- Petow, H. und F. Rothschild: Med. Klin. **1927**, 631 (Salabrose).
- Pictet, A. und J.: C. r. Acad. Sci. Paris **173**, 158 (1921) (Tetra- α -Glucosan). — Helvet. chim. Acta **4**, 788 (1921) (Tetra- α -Glucosan).
- Pictet, A. und N. Andrianoff: Helvet. chim. Acta **7**, 703 (1924) (Isosaccharosan).
- und P. Castan: Helvet. chim. Acta **3**, 645 (1920) (α -Glucosan).
- und M. Cramer: Helvet. chim. Acta **3**, 640 (1920) (Laevoglucosan).
- und J. Sarasin: Helvet. chim. Acta **1**, 87 (1918) (Laevoglucosan).
- und P. Stricker: Helvet. chim. Acta **7**, 708 (1924) (Isosaccharosan).
- Porter, W. H.: Med. Rec. **98**, 973 (1920) (Caramel).
- Poczka: Stickstoffausscheidung des Diabetikers bei Darreichung von Glucosan. Inaug.-Diss. München 1925.
- Pringsheim, H.: Biochem. Z. **156**, 109 (1925) (Glykogen).
- und G. Kohn: Z. physiol. Chem. **133**, 80 (1924) (Inulin).
- Pringsheim, J.: Ther. Mh. Nov. **1911** (Hediosit).
- Rabinowitch, J. M.: Canad. med. Assoc. J. **1925**, 374 (Dioxyaceton). — J. of biol. Chem. **65**, 55 (1925) (Dioxyaceton). — J. of biol. Chem. **75**, 45 (1927) (Dioxyaceton).
- Reimer, G.: Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, 219 (1920) (Caramel).
- Reinhold, J. G. und W. G. Karr: J. of biol. Chem. **72**, 345 (1927) (d-Fructose).
- Reinwein, H.: Dtsch. med. Wschr. **1929**, 397 (d-Sorbit). — Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 61 (1929) (d-Sorbit).
- Ringer, A. J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 97 (1921) (Dioxyaceton).
- und E. M. Frankel: J. of biol. Chem. **18**, 233 (1914) (Dioxyaceton).
- Root, H. F. und M. L. Baker: Arch. int. Med. **36**, 126 (1925) (Artischocken).
- Rosenfeld, F.: Dtsch. med. Wschr. **1911**, 2189 (Hediosit).
- Rosenfeld, G.: Berl. klin. Wschr. **1911**, 1313 (Hediosit). — 17. internat. Congr. Med. London 1913, Section VI, 295 (Inulin, Hediosit). Verh. 1. Tagg Verdgskrkh. Berlin **1916**, 60, Sonderdruck aus Arch. Verdgskrkh. **22** (1916) (Hediosit, d-Fructose).
- Salomon, K.: Ther. Gegenw. **1926**, 252 u. 474 (Salabrose).
- Sandmeyer, W.: Z. Biol. **31**, 12 (1894) (Inulin).
- Schneider, E. u. E. Widmann: Klin. Wschr. **1929**, 646 (Dioxyaceton).
- Schwarz, L.: Dtsch. Arch. klin. Med. **76**, 233 (1903) (Caramel).
- Silberstein, F. und F. Rappaport: Biochem. Z. **194**, 105 (1928) (Dioxyaceton).
- Socin, C. A.: Wie verhalten sich Diabetiker Laevulose- und Milchzuckerzufuhr gegenüber? Inaug.-Diss. Straßburg 1894 (d-Fructose, Inulin).
- Spence, J. C. und P. C. Brett: Lancet **1921** II, 1362 (d-Fructose).
- Strauß, H.: Ther. Gegenw. **1911**, 347 (Inulin u. inulinhaltige Gemüse). — Berl. klin. Wschr. **1912**, 1213 (Inulin). — Dtsch. med. Wschr. **1912**, 441 (Hediosit, Inulin, inulinhaltige Gemüse).
- Tanaka, T.: Biochem. Z. **37**, 249 (1911) (Inulin).
- Thannhauser, S. J. und M. Jenke: Arch. f. exper. Path. **110**, 300 (1925) (Glucosan).
- und K. H. Meyer: Münch. med. Wschr. **1929**, 356 (d-Sorbit).
- Thiele, K.: Ther. Gegenw. **1927**, 93 (Salabrose).

- Tögel, O., E. Brezina, und A. Durig: *Biochem. Z.* **50**, 296 (1913) (d-Fructose).
 Uchida, K.: *Biochem. Z.* **194**, 111 (1928) (Dioxyaceton).
 Umber, F.: *Salkowski-Festschrift Berlin 1904*, 375 (d-Fructose, Inulin). — *Dtsch. med. Wschr.* **1915**, 181 (Caramose). — *Verh. 1. Tagg über Verdgskrkh. Berlin 1916*, 95, Sonderdruck aus *Arch. Verdgskrkh.* **22** (1916) (d-Fructose, Hediosit). — *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten*. 3. Aufl., Berlin u. Wien 1925.
 Villa, L. und C. Semenza: *Fol. clin. chim. et microsc. (Bologna)* **2**, 293 (1927) (Dioxyaceton).
 Wagner, F.: *Med. Klin.* **1927**, 84 (Salabrose).
 Warburg, O. und M. Yabusoe: *Biochem. Z.* **146**, 380 (1924) (d-Fructose).
 White, W. H.: *Z. klin. Med.* **26**, 332 (1894) (d-Fructose).
 Wolf, C. G. L. und G. L. Haynes: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 663 (1926) (Satrose).
 Wolff, W.: *Med. Klin.* **1913**, 789 (Inulin).

Einleitung.

Dem diabetischen Organismus mangelt es an der Fähigkeit, zur Resorption gelangenden Traubenzucker quantitativ zu CO_2 und H_2O abzubauen bzw. zu Glykogen zu polymerisieren. Dieser Defekt ist je nach der Schwere der Erkrankung verschieden stark ausgeprägt. Die Natur sowie das chemische Laboratorium bringen außer dem Traubenzucker noch eine Fülle anderer Kohlenhydrate hervor. Versuche, aus den verschiedenen zur Verfügung stehenden Zuckerarten Stoffe ausfindig zu machen, die vom Diabetiker besser als Traubenzucker toleriert werden, reichen weit bis in das vorige Jahrhundert zurück. Es ist nicht beabsichtigt, im folgenden eine lückenlose Aufzählung aller jener Kohlenhydratgebilde und der mit ihnen angestellten Versuche zu geben, die als Ersatz¹ für den schlecht tolerierten Traubenzucker vorgeschlagen worden sind. Vielmehr sollen nur jene für die Behandlung des zuckerkranken Menschen empfohlenen Kohlenhydrate Berücksichtigung finden, die entweder praktische Bedeutung erlangt haben oder aber, falls praktisch von geringem Belang, geeignet erscheinen, den Chemismus der im zuckerkranken Organismus vorhandenen Abwegigkeiten des intermediären Stoffwechsels aufzuhellen.

I. Caramel.

Von der Annahme ausgehend, daß der diabetischen Stoffwechselstörung nicht etwa eine allgemeine Oxydationsstörung zugrunde liegt, vielmehr lediglich die Unfähigkeit, den zur Resorption gelangenden Traubenzucker auf enzymatischem Wege umzuwandeln, versuchte Grafe im Jahre 1914, dieses Kohlenhydrat für den Diabetiker durch vorheriges starkes Erhitzen (Caramelisieren) nutzbar zu machen. Die Herstellung des Traubenzuckercaramels erfolgt am besten im Aluminiumtopf auf der Gasflamme; dabei wird der Zucker unter Umrühren mit dem Glasstabe über seinen Schmelzpunkt hinaus, der für gewöhnlichen Traubenzucker bei 110° , für wasserfreien Traubenzucker bei 145° liegt, bis zur Schwarzfärbung erhitzt. Bei dieser Umwandlung verliert der Zucker seinen süßen Geschmack und die Fähigkeit, durch Hefe vergoren zu

¹ Mahler und Pasterny haben jene Kohlenhydrate, die außerhalb der gewöhnlichen Kost gelegen sind und vom Diabetiker besser als die kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel verwertet werden, im Gegensatz zu den Normalkohlenhydraten der üblichen Kost als „Ersatzkohlenhydrate“ bezeichnet.

werden. Der Verlust dieser beiden Eigenschaften ist gleichzeitig der Indikator für die Umwandlung des Zuckers in Caramel. Diese Herstellungsart, bei der zweckmäßig die Gasflamme durch den eine gleichmäßigere Erhitzung garantierenden Grudeofen ersetzt wird, liefert ein Caramel, das noch etwa 1 bis 2% unveränderten Zucker enthält, der, falls erforderlich, durch Hefe leicht vergoren werden kann. Durch Erhitzen von reinem Traubenzucker im Vakuum bei etwas niederen Temperaturen hat die Firma Merck ein „Caramose“¹ genanntes Präparat¹ hergestellt, welches die Nachteile der dunklen Farbe und des bitteren Geschmacks des auf obige Weise hergestellten Caramels nicht besitzt. Die Caramose stellt ein hellbraunes, lockeres, angenehm schmeckendes Pulver dar. Die nach gleichem Verfahren aus Rohrzucker und anderen Zuckerarten gewonnenen Produkte haben diese angenehme Eigenschaft nicht.

Eingehende Stoffwechselstudien von Grafe und seinen Mitarbeitern ergaben bald, daß das Caramel vom Diabetiker gut verwertet wird². Die an den Zuckerkranken zu verabfolgende Menge dieser Substanz hat sich nach der Verträglichkeit von seiten des Darmes zu richten. 50 g Caramel werden nach den Angaben Grafes fast ausnahmslos ohne Darmstörungen vertragen; im allgemeinen können aber auch 100 g ohne Verdauungsbeschwerden gereicht werden. Nur empfindliche Patienten reagieren hierauf mit Unbehagen im Leibe und Durchfällen. In einwandfreier Weise hergestelltes Caramel führt bei Zuckerkranken leichter und mittelschwerer Art nicht zur Glykosurie. Bei schweren Fällen wurde manchmal eine Ausscheidung von wenigen Gramm beobachtet. Sehr günstig ist die Wirkung des Caramels auf die Ketonurie. Der Einfluß des Caramels auf den Blutzucker von Diabetikern ist von Magin und Turban geprüft worden. Dabei ergab sich, daß bereits $\frac{1}{4}$ Stunde nach Einnahme des in Kaffee oder Tee aufgelösten Caramels (100—150 g) ein Blutzuckeranstieg zu beobachten ist, der meist nach Ablauf von 30 Minuten seinen Höhepunkt erreicht, um nach 2, spätestens nach 4 Stunden wieder zum Nüchternwert abgesunken zu sein. Die festgestellten Blutzuckersteigerungen schwankten zwischen 0,04% und 0,13%. In allen daraufhin untersuchten Fällen blieben die Steigerungen erheblich hinter den Ausschlägen nach gleich großen Traubenzuckergaben zurück. Der respiratorische Quotient wird durch Caramel in der Regel, jedoch nicht ausnahmslos, gesteigert. In einem Bruchteil der Fälle konnte auch eine deutliche spezifisch-dynamische Wirkung beobachtet werden. Die Wirkungen beim Gesunden sind die gleichen. In leichten und mittelschweren Fällen kann das Caramel meist unbedenklich in Mengen von 50 bis 75 g täglich, auf mehrere Portionen verteilt, der sonstigen Diät zugefügt werden. Das bedeutet bei in ihrer Ernährung heruntergekommenen Patienten einen großen Gewinn, da 1 g dieser Substanz etwa 4,4 Calorien Brennwert hat. Jedoch muß berücksichtigt werden, daß ein Teil des Caramels im Stuhl wiedererscheint, im allgemeinen 12 bis 15%, bei besonders starken Entleerungen jedoch steigend bis zu 31%. In schweren Fällen von Diabetes ist es ratsam, den jeweiligen glykosurischen Effekt des Caramels zu ermitteln, bevor dieses in größerer Menge oder auf längere Zeit verabfolgt wird. Die zweckmäßigste Art der Verabfolgung

¹ Caramose Merck ist aus dem Handel zurückgezogen worden.

² Die erste Angabe über Caramel in der Diabetestherapie stammt von Schwarz. Dieser Autor erwähnt bereits im Jahre 1903, daß Rohrzuckercaramel die Glykosurie des Zuckerkranken nicht steigert.

ist, mehrtägig je 50—100 g in Kaffee, Pudding oder mit Alkohol in 4—5 Portionen zu geben bei gleichzeitiger Verabfolgung einer Gemüse-Fettdiät. Noorden empfiehlt, das Präparat nicht häufiger als zweimal wöchentlich zu verabfolgen. Die günstige Wirkung des Caramels auf die Glykosurie und Ketonurie des Zuckerkranken ist von allen Nachuntersuchern bestätigt worden (Umber, Klemperer, v. Noorden, Porter, Reimer, Krehl und Mezger). Mahler und Pasterny weisen insbesondere auf die Insulineinsparung hin, die bei Verabfolgung von gerösteten Kohlenhydraten an Stelle des unveränderten Ausgangsmaterials erzielt werden kann. Die Kombination der Röstprodukte mit größeren Fettmengen ergibt nach diesen Autoren eine stark antiketogene Diät, die nur geringfügige Glykosurie hervorruft, meist kleine Insulindosen erfordert und selbst schwere Diabetiker arbeitsfähig erhält. Nachstehend einige küchentechnische Ratschläge nach Umber.

Caramose-Rahmspeise: 50 g Caramose mit 200 g Sahne und etwas Vanillin aufgekocht, dann mit 2 gut verrührten Eidottern innig vermennt, auf dem Warmbade zu dicklichem Brei eingengt, nach Geschmack mit Krystallsaccharin gesüßt. — Man kann die Rahmspeise auch durch entsprechende Kühlung in Gefrorenes verwandeln oder durch Zusatz von Gelatine versteifen.

Caramose-Schaumgebäck: 300 g Eierklar zu steifem Schnee geschlagen, mit etwas Vanillin und 200 g Caramose innig vermennt, bei mäßiger Hitze 1 Stunde in Form kleiner Plätzchen gebacken. Nach Wunsch mit Krystallsaccharin bestreichen.

Caramose-Eierkuchen: Mehlfreier, aus Eiern und Butter nach gewöhnlicher Art bereiteter Eierkuchen wird mit Caramose bestreut und dann mit Rum abgebrannt.

II. Geröstete Stärkepräparate.

In ähnlicher Weise wie Trauben- und Rohrzucker lassen sich auch die polymeren Kohlenhydrate, die den stärkehaltigen Nahrungsmitteln eigen sind, durch den Vorgang des Röstens so umformen, daß sie von Zuckerkranken besser toleriert werden als das Ausgangsmaterial. Eine möglichst weitgehende Veränderung, wie sie bei den einfachen Kohlenhydraten durchzuführen ist, scheidet bei der Stärke daran, daß bei Anwendung sehr hoher Temperaturen und infolge der Unmöglichkeit einer gleichmäßigen Durchmischung Körper entstehen, die der Zuckerkranke wegen ihres bitteren Geschmackes und ihres wenig appetitanregenden Aussehens verweigert. Aus diesem Grunde begnügt sich Grafe damit, nur $\frac{1}{3}$ bis $\frac{2}{3}$ der Stärke so zu verändern, daß sie mit den üblichen Methoden nicht mehr als solche feststellbar ist. Die anzuwendenden Temperaturen betragen bis zu 240°. Um das Verkohlen zu verhindern, werden die Kohlenhydrate gleichzeitig mit 10—20% Fett gemischt. Der Caloriengehalt der Röstprodukte nimmt annähernd dem Wasserverluste entsprechend zu. Über Einzelheiten der Herstellung dieser Röstprodukte vgl. Grafe. Als Ausgangsmaterial für diese Art von Röstsubstanzen kommen zur Verwendung die verschiedenen Mehllarten, fernerhin Brot, Kartoffeln, Reis, Grieß, Haferflocken, Mondamin usw. Ein geröstetes Hafermehlpräparat ist von der Firma Schering unter dem Namen „Satrose“ in den Handel gebracht worden¹.

¹ Das Präparat Satrose ist zur Zeit aus dem Handel zurückgezogen.

Im Gegensatz zu caramelisiertem Zucker, der bei den Patienten zuweilen Reizerscheinungen von seiten des Darmes erzeugt, belästigen die stark gerösteten Stärkearten den Darm fast nie, wenn nicht abundante Mengen davon verabfolgt werden. In Vergleichsversuchen mit gerösteten und ungerösteten stärkehaltigen Nahrungsstoffen hat Grafe festgestellt, daß zuckerkranken Patienten von den gerösteten Präparaten ganz erheblich mehr vertragen als von dem unveränderten Material. So erzeugten 600 g Kartoffeln bei einem Patienten eine Mehrausscheidung von 81,9 g Zucker, während nach Einnahme der gleichen Menge stark gerösteter Kartoffeln die Glykosurie nur um 14,6 g anstieg. Noch größer waren die Differenzen beim Reis. Auch auf die Acidose wirken die gerösteten Stärkeprodukte recht günstig. Der Blutzucker der Diabetiker nimmt nach Darreichung von caramelisierten Stärkearten einen viel flacheren, sich maximal nur um 0,06% über den Ausgangswert erhebenden Verlauf als nach Aufnahme der gleichen Stärkemenge in gekochtem Zustande. Die Ausnutzung der Röstprodukte schwankte in den Versuchen Grafes zwischen 71,25 und 96,9%; der Durchschnitt lag bei 86,3%. Bezüglich des R. Q. wurden des öfteren nach caramelisierten Stärkearten Anstiege beobachtet. Weniger günstig lauten die von Wolf und Haynes an Zuckerkranken mit Satrose gemachten Erfahrungen.

Der Chemismus der intermediären Verwertung der gerösteten Zucker- und Stärkearten soll im folgenden Abschnitt erörtert werden. Hier nur die Feststellung, daß aus Caramel unter der Einwirkung von Magen- und Pankreassaft keine reduzierenden oder vergärbaren Substanzen entstehen (Grafe).

III. Anhydrozucker.

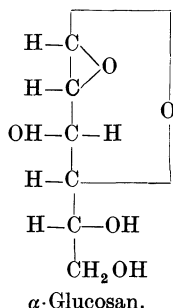
Die Kenntnis der chemischen Natur der beim Röstvorgange aus den verschiedenen Zuckern entstehenden Produkte ist durch die älteren Arbeiten¹ von Gélis, Hönig und Schubert, Will und Lenze, insbesondere aber durch die neueren Untersuchungen von Pictet, Karrer und Kerb weitgehend aufgeklärt worden. Durch Arbeiten im Vakuum bei einer Temperatur von nicht mehr als 150° ist Pictet zu krystallinischen Körpern gelangt. Es handelt sich hierbei um Zuckeranhydride von der allgemeinen Zusammensetzung $C_n(H_2O)_{n-1}$. Die Wasserabspaltung findet zwischen der Gruppe -O-C-OH, dem Sitze der reduzierenden Eigenschaft, und einer der alkoholischen Gruppen H-C-OH statt. So entsteht unter obigen Bedingungen aus Traubenzucker Glucosan, aus Fruchtzucker Laevulosan (Fructosan), aus Cellulose, Stärke, β -Glucosiden und β -Glucose das Laevoglucosan. Rohrzucker geht bei der unten näher zu beschreibenden Versuchsanordnung in ein Gemisch von Glucosan und Laevulosan über. Es wird heute mit Sicherheit angenommen, daß die Grundkörper der ausnutzbaren Bestandteile der von Grafe in die Diabetestherapie eingeführten Caramelle vornehmlich Zuckeranhydride nach der Art des Glucosans, Laevulusans und Laevoglucosans sind.

a) α -Glucosan und Tetra- α -glucosan (Salabrose).

Das Glucosan, als Derivat der α -Glucose auch α -Glucosan bezeichnet, ist ein sehr reaktionsfähiger, Fehlingsche Mischung bereits bei 40—50°

¹ Die ältere Literatur ist in der Arbeit von J. Kerb und E. Kerb-Etzdorf zusammengestellt.

reduzierender Körper, hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, rechtsdrehend, $\alpha_D = + 69,8^\circ$ (Pictet und Castan). Die Konstitution des α -Glucosans ist von Pictet und Castan sowie Cramer und Cox als 1,2-Anhydroglucose aufgedeckt worden:



Der Äthylenoxydring wird durch Säuren leicht aufgesprengt, wodurch das Glucosan zu Glucose hydrolysiert wird. Entgegen den alten Angaben von Gélis (1860) konnte Gottschalk unter Benutzung des reinen, von Pictet in krystallinischer Form dargestellten α -Glucosans zeigen, daß dieses Zuckeraanhydrid von untergäriger und obergäriger Hefe glatt vergoren wird und zwar mit einer größeren Anfangsgeschwindigkeit als Gleichgewichtsglucose.

Die große Reaktionsfähigkeit dieses Zuckeraanhydrides kommt fernerhin darin zum Ausdruck, daß dieser Körper zur Selbstkondensation neigt. Das Tetra- α -glucosan stellt ein solches polymeres α -Glucosan dar. A. und J. Pictet haben es beim Erhitzen von Glucosan mit ZnCl_2 bei gewöhnlichem Druck erhalten, fernerhin auch beim Erhitzen von Glucose auf 180° in Gegenwart von ZnCl_2 . Dem Tetra- α -glucosan kommt die Formel $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$ zu. Es ist amorph, schmeckt nicht mehr süß. Beim Kochen mit Wasser bleibt dieses poly- α -Glucosan unverändert, durch Säuren wird es in der Hitze schnell gespalten. Fehlingsche Lösung wird kaum reduziert. $\alpha_D = + 82,7^\circ$ (in Wasser). Dieses Tetra- α -glucosan ist der wesentliche Bestandteil des Präparates Salabrose (Chemische Werke Grenzach), das in enger Anlehnung an die Pictetsche Methodik von Kerb aus Traubenzucker dargestellt worden ist. Salabrose ist ein gelb-braunes Pulver von etwas bitterem Geschmack.

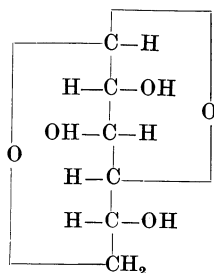
Über die gute Verwertbarkeit des Tetra- α -glucosans (Salabrose) von seiten des diabetischen Organismus liegen zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen vor. Kerb und Schilling berichten, daß Salabrose sowohl bei Kranken mit leichtem wie auch mit schwerem Diabetes mellitus in jeder praktisch in Betracht kommenden Menge resorbiert wird und niemals im Harn in Form von Traubenzucker oder als unveränderte Substanz erscheint. Der Blutzucker des Diabetikers wird nach Darreichung von Salabrose nicht oder nur wenig erhöht. Das Präparat wurde in Mengen von durchschnittlich 100 bis 150 g, in einzelnen Fällen bis 200 g pro die verabreicht in Wein, Tee, Kaffee oder Milch. Empfohlen wird die Verteilung der Tagesmenge auf viele kleine Portionen. In der Mehrzahl der Fälle wurde Salabrose gut vertragen; nur vereinzelt stellten sich vorübergehend leichte Durchfälle ein. Bei empfindlichen Patienten wurden die Salabrosedarreichungen auf 4—5 Tage in der Woche beschränkt. Zur Bekämpfung der diabetischen Acidose halten Kerb und

Schilling die Salabrosetherapie den Hafermehlkurven und ähnlichen Mehlfrüchtekuren bei mittelschweren Fällen mindestens gleichwertig, bei schwerem Diabetes allen sonstigen Kohlenhydratkuren überlegen. Nach Nothmann und Kühnau übt die Salabrose keinen Einfluß auf die Blutzuckerkurve des zuckerkranken Menschen aus, vermehrt die Glykosurie nicht, wirkt antiketogen und eiweißsparend (Herabsetzung der Stickstoffausscheidung im Urin). Die verabfolgten Salabrosenmengen beliefen sich auf 50—100 g täglich. In Versuchen an normalen Kaninchen sowie an pankreasdiabetischen Hunden erwies sich Salabrose als Glykogenbildner. Auch Petow und Rothschild sahen selbst nach reichlicher Salabrosedarreichung an Zuckerkranken fast nie oder nur in sehr geringem Maße Zuckerausscheidung durch den Harn; die Wirkung auf die Ketonurie war wechselnd. Im Stoffwechselversuch stieg der R. Q. an, und aus Bilanzversuchen ergab sich eine gute Resorbierbarkeit dieses Ersatzkohlenhydrates. Kaufmann stellte in Versuchen an 8 Diabetikern nach oraler Gabe von Salabrose einen Blutzuckeranstieg von maximal 54 mg^o/o fest. Die angewandte Methode war jedoch eine andere als die von Nothmann und Kerb benutzte. Niemals wurde eine Schädigung der Toleranz des Diabetikers beobachtet, mitunter eine günstige Wirkung auf die Ausscheidung von Acetonkörpern. Im Selbstversuch fand sich nach Einnahme von 100 g Salabrose keine Zuckerausscheidung, kein merklicher Anstieg der Reduktionskraft des Blutes, eiweißsparende Wirkung in der Stickstoffbilanz. Fernerhin wurde in Versuchen an Kaninchen ermittelt, daß bereits ½ Stunde nach Salabroseeinverleibung in der Leber Glykogen gespeichert wird. Auch Hédon beobachtete Glykogenbildung in der Leber nach Verabfolgung von Salabrose an normale Tiere (Kaninchen, Hund) sowie Anstieg des R. Q. Heimann-Trosien und Hirsch-Kauffmann heben besonders die antiketogene Wirkung des Präparates bei zuckerkranken Kindern hervor. Wagner stellte bei seinen Salabrostudien an Zuckerkranken fest, daß selbst Zulagen bis zu 100 g täglich von leichten und mittelschweren Diabetikern glatt toleriert werden, während schwerere Fälle auf die Zufuhr von Salabrose mitunter mit einem Anstieg der Glykosurie antworten. Der Blutzucker wurde durch Salabrosedarreichung nicht erhöht. Ganz besonders deutlich kommt in den von Wagner veröffentlichten Tabellen und Kurven der antiketogene Effekt der Salabrose zum Ausdruck. Die Empfindlichkeit des Magen-Darmtraktus gegen Salabrose war individuell verschieden. Bei länger fortgeführter Darreichung, selbst kleiner Mengen (30 g täglich), stellten sich sehr häufig Indigestionen ein. Gut bewährte sich die Salabrosedarreichung in Form eines Auflaufes. Grafe, der ebenfalls günstige Erfahrungen mit Salabrose gemacht hat, betont die Möglichkeit, bei schweren Fällen von Diabetes mit großem Insulinbedarf durch Salabroszufuhr die tägliche Insulindosis niedriger zu halten. Nach Noorden und Isaac vertragen Diabetiker, die noch eine gewisse Toleranz haben, Zulagen von Salabrose in Mengen von 50—100 g ohne Anstieg der Glykosurie. In schweren Fällen mit negativer Toleranz ist jedoch vorherige Entzuckerung notwendig, um die Verwertung mäßiger Mengen von Salabrose zu erzielen (40—50 g). Die Autoren machen auf die namentlich bei längerer Einnahme größerer Mengen häufig auftretenden Durchfälle sowie auf küchentechnische Schwierigkeiten aufmerksam. Fernerhin sei auf die günstigen Erfahrungen von Friedrichsen, Gottstein und Bohe sowie Kleinschmidt mit der Salabrosetherapie

erwachsener und kindlicher Diabetiker hingewiesen. Im Gegensatz zu allen obigen Untersuchern vermißten Salomon sowie Thiele ein antiketogene Wirkung der Salabrose. An der guten Resorbierbarkeit der Salabrose seitens des Magen-Darmtraktus kann entgegen der Mitteilung von Deuel, Waddell und Mandel auf Grund einer sorgfältigen Nachprüfung der Versuchsergebnisse durch Boytinek aus der Grafeschen Klinik (Versuche an Hunden) kein Zweifel bestehen. So hat auch Branchli in Rattenversuchen die dynamische Wirkung der Salabrose und Glucose entgegen den amerikanischen Angaben gleich gefunden. Die küchentechnische Verarbeitung der Salabrose wird durch ein Rezeptbüchlein der Grenzach Werke erleichtert, in dem die Zubereitung von Salabrosegetränken, -Suppen, -Gemüse, -Saucen, -Fleischgerichten, -Eier Speisen, -Süßspeisen, - Kompott, und -Gebäcken zusammengestellt ist.

b) Laevoglucosan.

Laevoglucosan, ein nach links drehendes Glucoseanhydrid ($\alpha_D = -66,2^\circ$), Derivat der β -Glucose, löslich in Wasser, reduziert Fehlingsche Mischung auch bei Siedetemperatur nicht, wohl nach vorausgegangener Hydrolyse mittels Säure, wobei d-Glucose entsteht (Pictet und Sarasin). Durch Hefe wird Laevoglucosan im Gegensatz zum α -Glucosan nicht vergoren. Pictet und Cramer haben Laevoglucosan als 1,6-Anhydroglucose identifiziert.



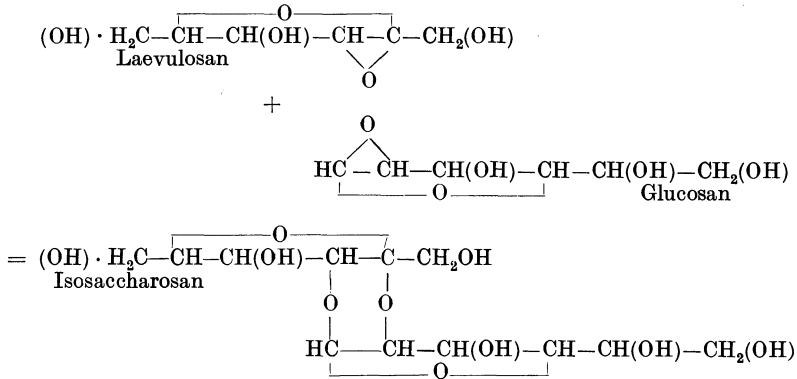
Laevoglucosan.

Laevoglucosan läßt nach den Feststellungen von Grafe und Schröder die Glykosurie des Diabetikers völlig unbeeinflußt; in manchen Fällen war ein günstiger Einfluß auf die Acidose deutlich erkennbar. Blutzuckeruntersuchungen nach der von Grafe und Langhans angegebenen Gärungsmethode ergaben keine Änderung nach der Verabfolgung von Laevoglucosan. Ähnlich wie der zuckerkranken Mensch verhielt sich der phlorrhizindiabetische Hund. Sehr deutlich war in diesem Versuche die eiweißsparende Wirkung des Laevoglucosans, ein Beweis für die Verwertbarkeit dieses Kohlenhydrates im intermediären Stoffwechsel. Auch Nonnenbruch konnte durch die Verabfolgung von Laevoglucosan einen günstigen Einfluß auf die Stoffwechsellage von Zuckerkranken beobachten.

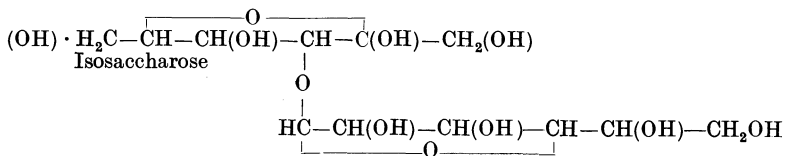
c) Isosaccharosan (Mellitose).

Ein drittes chemisch genau definiertes Zuckeranhydrid ist das Isosaccharosan. Wenn man Saccharose im luftleeren Raum allmählich erhitzt, so tritt zunächst

ein bereits von Gélis beobachteter Zerfall in Glucose und Laevulosan ein. Bei weiterer Steigerung der Temperatur auf 185—190° erhält man eine Mischung aus α -Glucosan und Laevulosan, die aufeinander einwirken, um Isosaccharosan zu bilden (Kerb und Kerb-Etzdorf, Pictet und Stricker). Das Isosaccharosan, ein Zuckeranhydrid von der Formel $C_{12}H_{20}O_{10}$ ist kein Derivat der Saccharose, sondern eines isomeren Disaccharids. Das gleiche Produkt erhält man nach Pictet und Stricker, wenn man äquimolekulare Gemische von Glucose und Laevulosan oder von Glucosan und Laevulosan in der obigen Weise behandelt. Die Kondensation geht auf folgende Art vor sich:



Das Isosaccharosan stellt das innere Anhydrid der Isosaccharose dar, der die folgende Formel zukommt:



Das Isosaccharosan ist ein weißes, amorphes Pulver, außerordentlich hygroskopisch, in Wasser leicht löslich, unbeständig. Es reduziert Fehlingsche Mischung bei einer Temperatur über 40° energisch, ist rechtsdrehend und wird durch Hefe nicht vergoren (Pictet und Andrianoff). Isosaccharosan ist von süßlich-schwach bitterem Geschmack.

Über Isosaccharosan¹ liegen ausgedehnte klinische Untersuchungen von Nonnenbruch vor. In Versuchen an Normalen wurde zunächst festgestellt, daß Isosaccharosan die Hungeracidose erfolgreich bekämpft, eiweißsparend wirkt und eine beträchtliche spezifisch-dynamische Wirkung (Steigerung um 23 bzw. 26%) auslöst. Bei Diabetikern führte die tägliche Verabfolgung von 100 g Isosaccharosan niemals zu einer Vermehrung der Glykosurie; die Ketonurie wurde häufig günstig beeinflußt; der Blutzucker wurde durch Isosaccharosangaben etwas erhöht. Der Grundumsatz der Zuckerkranken stieg nach Isosaccharosan um etwa 28% an, der R. Q. nahm zu.

¹ Isosaccharosan wird von der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel unter dem Namen „Mellitose“ in den Handel gebracht.

Das Isosaccharosan wurde dem Gemüse zugesetzt oder in besonderen Speisen verabreicht. Die Gemüsetage wurden durch die Isosaccharosanzulage wesentlich angenehmer gemacht, die sonstige Diät durch Verabfolgung von Speisen in einer für den Patienten willkommenen Weise verbreitert. Es gelang so, etwa 400 Calorien täglich in Form von Isosaccharosan zuzuführen, was bei unterernährten Diabetikern sehr wertvoll war.

Saccharosancrème nach Nonnenbruch: 50 g Isosaccharosan werden mit 200 g Sahne und etwas Vanille aufgekocht, dann mit zwei gut verrührten Eigelben durchgemischt, auf dem Wasserbade zu cremeartiger Konsistenz eingeeengt und schließlich je nach persönlichem Geschmack mit mehr oder weniger Tropfen einer 20 % Krystallsaccharinlösung versetzt. Diese Crème kann auch in gefrorenem Zustande als Eis gereicht werden. Durch Zusatz von 2 Tafeln Gelatine kann man die Crème in Puddingform verwandeln.

Auf die Insulinkrämpfe des Kaninchens üben die Zuckeranhydride eine ungleich geringere Wirkung aus als Traubenzucker.

Über den Chemismus der intermediären Verwertung der Zuckeranhydride sind wir hinreichend unterrichtet. Zur Entscheidung der Frage, ob das Tetra- α -glucosan im Organismus einer direkten Verbrennung unterliegt oder auf dem Umwege über das Glykogen in den Stoffwechsel einbezogen wird, stellte Gottschalk Fermentversuche in vitro an. Untersucht wurde der Einfluß von Speichel, Magensaft, Duodenalsaft, Leberpreßsaft und Muskelpreßsaft auf zugefügtes Tetra- α -glucosan. Es ergab sich, daß weder in den Verdauungssäften noch in der Leber und Muskulatur ein Ferment enthalten ist, das Tetra- α -glucosan zu α -Glucosan aufspaltet. Ein Abbau des Tetra- α -glucosans durch Depolymerisation zu α -Glucosan und durch weitere Spaltung und Oxydation zu CO_2 und H_2O kommt demnach für den tierischen Organismus nicht in Frage. Es bleibt also nur die Annahme übrig, daß das Tetra- α -glucosan zunächst in Glykogen übergeführt wird. Über das Isosaccharosan liegen diesbezügliche Untersuchungen nicht vor.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die bisher untersuchten Anhydrozucker Tetra- α -glucosan, Laevoglucosan und Isosaccharosan in den Stoffwechsel des normalen und des diabetischen Organismus einbezogen werden und von Zuckerkranken leichter und mittelschwerer Art ohne Vermehrung der Glykosurie und ohne nennenswerte Erhöhung des Blutzuckers in Mengen von 50—100 g täglich toleriert werden. Von fast allen Untersuchern wird die prompte antiketogene Wirkung der Anhydrozucker betont. Unangenehme Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darmkanales werden in den meisten Fällen durch Verteilung der Tagesmenge auf kleine Einzelgaben vermieden. Die therapeutische Bedeutung der zu den verschiedensten Speisezubereitungen Verwendung findenden Zuckeranhydride ist einmal darin gelegen, daß durch ihre Zutat zur Diät dem Organismus erhebliche Calorienmengen (200—400 Calorien täglich) zugeführt werden können; vor allem aber darin, daß diese Körper als Zuckerderivate bei ihrer Verwertung im Organismus alle jene physiologischen Wirkungen entfalten, die den Umsatz der natürlichen Kohlenhydrate auszeichnen und bei deren Wegfall der tierische Organismus auf die Dauer großen Schaden leidet. Für das Tetra- α -glucosan (Salabrose) sowie für das Laevoglucosan muß auf Grund der vorliegenden Untersuchungen angenommen werden, daß ihrer intermediären Verwertung eine Glykogenbildung vorangeht.

Gleiches gilt für die Caramelle, deren für den diabetischen Organismus verwertbare Substanzen Zuckeraanhydride nach der Art des α -Glucosans, Laevoglucosans, der Polyglucosane, des Laevulosans sowie des Isosaccharosans sind.

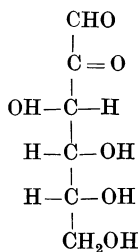
IV. Polyamylosen.

Ähnlich wie bei den Glucosanen dürften die Verhältnisse bei den nunmehr zu besprechenden Polyamylosen liegen, die durch bakteriellen Stärkeabbau nach dem Vorgange von Scharfingger mit Hilfe des *Bacillus macerans* gewonnen werden. Hoeßlin und Pringsheim haben mit einem solchen Polyamylosengemisch, bestehend hauptsächlich aus α -Tetraamylose, in geringerem Maße aus β -Hexaamylose und einer kleinen Beimengung von α -Hexaamylose Versuche angestellt. Dieses Gemisch von Polyamylosen, die Polysaccharidcharakter haben und in denen mehr als ein Glucoserest saccharidartig verbunden ist, stellt ein weißliches, krystallinisches Pulver von süßlichem, fruchtähnlichem Geschmacke dar und wird am besten in wässriger Lösung zusammen mit Kakao genommen. Das Polyamylosengemisch (hergestellt von der I. G. Farbenindustrie A. G. Elberfeld) wurde an genau eingestellte Zuckerkrankte in einer Menge von 50—100 g täglich verabfolgt. In der Mehrzahl der Fälle stieg die Glykosurie nach dem Präparate nicht an, die Ketonurie wurde günstig beeinflusst. Versuche an Menschen und Kaninchen ergaben, daß der Blutzucker durch orale Gaben von Polyamylosen nicht erhöht wird. Fernerhin erwiesen sich die Polyamylosen im Fütterungsversuche an Hungerkaninchen als Glykogenbildner.

Bei der intermediären Verwertung dieser Polyanhydrozucker kommt ein vorheriger Abbau zu Traubenzucker nicht in Frage, da diese Substanzen durch Körperfermente nicht hydrolytisch gespalten werden. Man wird also — in Analogie zu dem Verhalten der Glucosane — annehmen müssen, daß der nachgewiesene Übergang der Polyamylosen in Glykogen der erste Schritt zu ihrer Verwertung im Stoffwechsel ist. Eine praktische Bedeutung ist den Polyamylosen in der Diabetestherapie nicht beizumessen, da die Einnahme des Präparates nur widerwillig erfolgt und zudem Übelkeit und Durchfälle erzeugt.

V. Glucoson.

Ein weiteres Gebilde aus der Hexosenreihe, das mit Nutzen an Diabetiker verabfolgt wurde, stellt das Glucoson dar. Glucoson, dem die Konfiguration



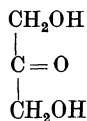
zukommt und gemäß seiner Formulierung $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6$ eine höhere Oxydationsstufe als Trauben- bzw. Fruchtzucker darstellt, ist durch die endständige Ketoaldehydgruppe charakterisiert. Die durch die Anwesenheit von zwei

Carbonylgruppen bedingte Reaktionsfähigkeit des Zuckers, der erstmalig von E. Fischer durch Einwirkung starker Salzsäure auf Phenylglucosazon gewonnen wurde, kommt darin zum Ausdruck, daß er bereits in der Kälte mit Überschuß von essigsäurem Phenylhydrazin ein Osazon bildet. Das von der Firma Schering nach dem Verfahren von Morrell und Crofts durch Oxydation von Fructose in wässriger Lösung mittels Wasserstoffsperoxyd in Gegenwart katalytisch wirkender Ferrosalze dargestellte Glucoson ist nicht krystallinisch, sondern von sirupöser Konsistenz; durch Zerstäuben des Sirups wurde ein in Wasser leicht lösliches Pulver dargestellt. Thannhauser und Jenke verabfolgten dieses Glucoson in einer täglichen Dosis von 100 g an Zuckerkrankte leichteren und schwereren Grades, und zwar wurde der Glucosonsirup entweder in Form von Limonade oder in konzentrierter Form löffelweise über den Tag verteilt dargeboten. Es ergab sich, daß das Glucoson auch in den schwersten Fällen vom diabetischen Organismus verwertet wird, niemals Zuckerausscheidung verursacht und deutlich die Bildung der Ketonkörper hintanhält. In Vergleichsversuchen mit Fructose und Glucose hat Poczka gezeigt, daß Glucoson auch bei jenen Zuckerkranken, die andere Kohlenhydrate nicht mehr verwerten können, die eiweißsparende Funktion der Kohlenhydrate auszuüben vermag. Der widerlich süßlich-saure Geschmack des Präparates, dem als Nebenprodukte der Darstellungsweise noch Carbonsäuren anhaften, steht seiner praktischen Anwendung in der Diabetestherapie entgegen. Es ist daher vornehmlich von theoretischer Bedeutung.

Von Interesse ist die Feststellung von Hynd, daß Injektion von Glucoson bei normalen Tieren zu Symptomen führt, die denjenigen bei Insulinhypoglykämie gleichen und die durch Insulinapplikation verstärkt werden. Vorherige oder gleichzeitige Traubenzuckergabe schwächt die Vergiftungserscheinungen ab; ebenso hemmt Adrenalin den Glucosoneffekt. Die Reduktion des Blutfiltrates steigt nach Glucosonzufuhr. Hynd nimmt an, daß bei der Insulinwirkung intermediär Glucoson entsteht, das jedoch schnell zum Teil in Glykogen umgewandelt, zum Teil oxydiert wird. Über den Weg des oxydativen Abbaus des Glucosons ist nichts bekannt. Man hat lediglich vermutet, daß es dabei zur intermediären Bildung von Methylglyoxal, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$, dem die gleiche Ketoaldehydgruppe eignet, kommen könnte (Thannhauser und Jenke, Hynd).

VI. Dioxyaceton (Oxantin).

Von gleich großer praktischer wie theoretischer Bedeutung ist das erstmalig von E. Fischer für Zuckerkrankte empfohlene, jedoch mit Erfolg erst von Isaac in die Therapie der Zuckerkrankheit eingeführte Dioxyaceton¹. Dieser 3-Kohlenstoffzucker ist eine Ketotriose von der nachfolgenden Konstitution:



¹ Das Handelspräparat führt den Namen „Oxantin“ und wird von der I. G. Farbenindustrie Höchst hergestellt.

Es stellt ein weißliches Pulver von süßlichem Geschmache dar, leicht löslich in Wasser, hygroskopisch, optisch inaktiv, Fehlingsche Mischung bereits in der Kälte reduzierend. Über das Verhalten des Dioxyacetons im Stoffwechsel liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Isaac und Adler haben bei Menschen das Verhalten des Blutzuckers nach oraler Verabreichung von Dioxyaceton geprüft. Bei gesunden Personen trat selbst nach Verabfolgung größerer Mengen (150 g nüchtern in Tee oder Citronenwasser gelöst) keine wesentliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels und infolgedessen keine Ausscheidung reduzierender Substanzen auf. Nur gelegentlich wurden im Harn geringfügige Mengen Dioxyaceton unverändert wiedergefunden. Nach Aufnahme kleinerer Mengen von Dioxyaceton (30—60 g) wurde fast stets ein deutlicher Abfall der Blutzuckerkurve beobachtet. Wir können die Angaben von Isaac und Adler bestätigen. Nachprüfungen haben uns gelehrt, daß der Blutzucker des gesunden Menschen nach Dioxyaceton (50 g per os) häufig innerhalb kurzer Zeit sehr merklich abfällt, um dann wieder zur Norm zurückzukehren; bei anderen Individuen wurde die Blutzuckerkurve nur unwesentlich beeinflußt (unveröffentlichte Versuche). Wir geben nachstehend 6 Beispiele aus eigenen Beobachtungen:

Blutzucker in mg⁰/₁₀₀ nach Dioxyacetongabe.
Versuche an Normalen.

Menge des verabfolgten Dioxyacetons	Nüchtern	Nach 20 Minuten	Nach 30 Minuten	Nach 40 Minuten	Nach 60 Minuten	Nach 90 Minuten	Nach 120 Minuten
50 g	104	107	—	93	72	93	98
50 g	100	86	—	90	97	98	104
50 g	88	102	—	80	47	52	71
50 g	83	93	—	72	63	61	87
50 g	121	—	118	—	109	97	111
50 g	103	—	96	—	71	89	96

Wie schon Isaac und Adler hervorgehoben haben, unterscheidet sich nach den obigen Untersuchungen das Dioxyaceton bezüglich seiner Wirkung auf die reduzierenden Substanzen des Blutes ganz wesentlich vom Traubenzucker, der bereits bei Aufnahme kleiner Mengen den Blutzucker ganz beträchtlich, meist mehr als 50⁰/₁₀₀ vom Ausgangswert, ansteigen läßt. Dieses unterschiedliche Verhalten von Ketotriose und Glucose ist auch beim Diabetiker festzustellen. In leichteren Fällen von Diabetes mellitus bleibt die Blutzuckerkurve nach Dioxyaceton unverändert oder sinkt wie beim Gesunden. In schwereren Fällen bewirkt Dioxyaceton, in Mengen von 20—60 g verabfolgt, einen deutlichen Blutzuckeranstieg, der jedoch dem durch die gleiche Traubenzuckergabe bedingten erheblich nachsteht (vgl. nachfolgende Tabelle S. 72).

Bei gleichzeitiger Insulininjektion kommen die Unterschiede nach oraler Gabe von Traubenzucker und Dioxyaceton sowohl beim Gesunden wie beim Diabetiker noch deutlicher zum Ausdruck. Während beim Stoffwechselgesunden nach oraler Verabfolgung von 60 g Glucose und Injektion von 30 E Insulin ein beträchtlicher Blutzuckeranstieg beobachtet wird, kommt es unter der Einwirkung von 100 g Dioxyaceton und 30 E Insulin zu kräftiger Hypoglykämie. Ähnlich beim Diabetiker. Auch hier nach Applikation von Glucose + Insulin

Blutzucker in mg% nach Dioxyacetongabe.
Versuche an Diabetikern.

	Menge des verabfolgten Dioxyacetons	Nüchtern	Nach 15 Min.	Nach 30 Min.	Nach 45 Min.	Nach 60 Min.	Nach 90 Min.	Nach 120 Min.
Leichter Diabetes	60 g	128	136	136	112	92	98	98
Mittelschwerer Diabetes	60 g	141	183	172	138	122	118	120
Schwerer Diabetes	30 g	127	180	172	164	160	146	134
Schwerer Diabetes	60 g	290	—	300	310	280	287	290
Schwerer Diabetes	60 g	140	234	240	225	200	180	162
Mittelschwerer Diabetes	a) 25 g Dioxyaceton	190	196	231	224	224	205	192
	b) 20 g Dextrose	174	200	249	314	343	311	266
Mittelschwerer Diabetes	a) 25 g Dioxyaceton	100	110	121	113	112	109	100
	b) 20 g Laevulose	100	107	123	117	111	110	101
	c) 20 g Dextrose	100	115	143	180	200	183	152

Aus der Arbeit von S. Isaac und E. Adler: *Klin. Wschr.* 1924, 1208.

kräftige glykämische Reaktion, während nach Gabe der entsprechenden Menge von Dioxyaceton + Insulin auch bei solchen Diabetikern, deren Kohlenhydratspiegel nach alleiniger Verabfolgung von Dioxyaceton ansteigt, meist ein Abfall der Blutzuckerkurve erfolgt. Die Versuchsergebnisse von Isaac und Adler sind von zahlreichen Nachprüfern bestätigt worden (Rabinowitch, Mason, Großmann und Pollak, Löw und Krema, Cathcart und Markowitz, Kermack, Lambie und Slater, Uchida, Villa und Semenza, Mc Clellan, Biasotti und Hannon). Insbesondere haben Großmann und Pollak darauf hingewiesen, daß Dioxyaceton bei schweren Diabetikern mit hohem Blutzuckerspiegel nach vorübergehendem Blutzuckeranstieg einen sich über viele Stunden hin erstreckenden Abfall der Blutzuckerkurve hervorruft. Löw und Krema haben 3, 10, 20, 40, 60, 90 Minuten nach oraler Aufnahme von 40 g Dioxyaceton den Gehalt des Blutes an Zucker und Triose nach der von Silberstein und Rappaport angegebenen Methode bestimmt und ermittelt, daß beim Diabetiker unter diesen Bedingungen regelmäßig Dioxyaceton im Blute nachweisbar ist, bei gesunden Individuen hingegen nicht. Nach Einnahme von 100 g Dioxyaceton treten jedoch auch beim Normalen nach Campbell, Fletcher, Hepburn und Markowitz beträchtliche Mengen der Substanz ins Blut über; der nachfolgende Abfall des Dioxyacetongehaltes des Blutes ist mit einem Anstieg des Blutzuckers vergesellschaftet. Auch Schneider und Widmann beobachteten nach oraler Gabe von 60 g Dioxyaceton einen kurzdauernden Anstieg der Kaltreduktionswerte des Blutes. Entsprechend dem Verhalten des Blutzuckers ist die glykosurische Wirkung des Dioxyacetons beim Diabetiker kleiner als diejenige äquivalenter Mengen von Traubenzucker. Jedoch eignet sich die Triose nach den Erfahrungen von Noorden und Isaac zu eigentlichem Zuckerersatz nicht. Vielmehr liegt die Domäne der Dioxyacetonanwendung beim Diabetiker in der Bekämpfung der

Ketonurie. Das unter dem Namen „Oxantin“ im Handel befindliche Präparat, in einer Tagesmenge von 50—80 g, als Einzelgaben von je 10 g über den Tag verteilt, besitzt hervorragende antiketogene Eigenschaften. Selbst in schwersten, durch chirurgische Erkrankungen komplizierten Fällen, wo durch große Gaben von Insulin Zucker- und Acetonfreiheit schwer zu erreichen waren, gelang dies Noorden und Isaac durch Verabfolgung von Oxantin leichter als mit irgendeinem anderen Kohlenhydrat. Auch bei der Insulinbehandlung des Coma leistet gleichzeitige Oxantingabe, 10—20 g per os oder intravenös, Gutes. Rabinowitch berichtet über einen Fall von diabetischem Präcoma, der während der Dauer von 12 Stunden ausschließlich mit kleinen Gaben von Dioxyaceton erfolgreich behandelt wurde. Die Ketonurie nahm erheblich ab, das erniedrigte Bindungsvermögen des Plasmas für CO_2 (18,5) stieg während dieser Periode auf 27,3. Der Blutzucker sank von 416 $\text{mg}\%$ auf 295 $\text{mg}\%$, die Glykosurie blieb unbeeinflusst. Auch Großmann und Pollak beobachteten den antiketonurischen Effekt des Dioxyacetons bei schweren Fällen von Diabetes und hiermit parallelgehend einen Anstieg der Alkalireserve des Blutes. Die Autoren bezeichnen das Oxantin in gemeinsamer Verabfolgung mit Insulin als das Idealmittel zur Bekämpfung von präkomatösen und komatösen Zuständen.

Das Schicksal des Dioxyacetons im Körper ist nach mehreren Richtungen hin und mittels sehr verschiedener Untersuchungsmethoden und Versuchsanordnungen geprüft worden. Über das Verhalten des Gaswechsels nach Einnahme von Dioxyaceton berichten zahlreiche Autoren. In Versuchen an Kaninchen stellte Laufberger fest, daß durch Dioxyaceton in Gaben von 10—15 g der R. Q. langdauernd (4 Stunden) erhöht wird (von 0,7 auf 1,0) und der Sauerstoffverbrauch eine beträchtliche Steigerung erfährt. Himwich, Rose und Malev prüften die Wirkung einer subcutanen Injektion von Dioxyaceton bzw. Glucose auf den R. Q. eines an die Gaswechseluntersuchung gewöhnten Hundes. In den ersten 5 Minuten nach der Einspritzung von Dioxyaceton stieg der R. Q. von 0,80 auf 0,92, nach 15 Minuten auf 1,03. Bei weiteren Dioxyacetonversuchen, die schon von einem höheren R. Q. ausgingen, stieg derselbe auf 1,14 in den ersten Minuten, auf 1,23 nach $\frac{1}{2}$ Stunde und auf 1,31 nach 55 Minuten. Im Glucoseversuch zeigte sich innerhalb der ersten 15 Minuten ein Anstieg von 0,73 auf 0,76, in 27 Minuten auf 0,77 und in 50 Minuten auf 0,80. In anderen Glucoseversuchen stieg der R. Q. innerhalb von 27 Minuten von 0,87 auf 1,06. In Versuchen an normalen Menschen sowie an Diabetikern bewirkte Dioxyaceton einen schnelleren und deutlicheren Anstieg des R. Q. sowie des Sauerstoffverbrauches als Glucose (Lambie und Redhead, Mason). Zuckerkrankte Individuen reagierten auf Dioxyacetonzufuhr mit der gleichen Erhöhung des R. Q. und Sauerstoffverbrauches wie normale, während unter gleichen Bedingungen nach Glucosezufuhr bei ersteren keine Änderung dieser Werte eintrat (Rabinowitch, Mason, Lambie und Redhead). Auch McClellan, Biasotti und Hannon stellten bei 4 gesunden und 2 diabetischen Menschen nach Eingabe von 50 g Dioxyaceton einen steilen Anstieg des R. Q. fest. Die spezifisch-dynamische Wirkung war von gleicher Größenordnung wie nach Zufuhr von 50 g Traubenzucker.

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Verhalten der Phosphate im Blute und Urin nach Einnahme von Dioxyaceton. Es ist

bekannt, daß bei normalen hungernden Tieren nach Verabfolgung von reichlich Traubenzucker die Phosphate des Blutes absinken, die Phosphatausscheidung im Urin hingegen nach anfänglicher Abnahme über den Normalwert hinaus ansteigt. Bei pankreasdiabetischen Hunden ist Zufuhr von Traubenzucker ohne Wirkung auf den Phosphatgehalt von Blut und Urin. Entsprechend liegen die Verhältnisse beim Menschen. Beim Gesunden fällt nach Einnahme von 100 g Zucker der anorganische Phosphor im Blute ab, beim Diabetiker nur dann, wenn gleichzeitig Insulin verabfolgt wird. Hingegen führt Einnahme von Dioxyaceton nach den Angaben von Rabinowitch auch beim nicht insuliniierten Diabetiker zum Absinken des Phosphatspiegels. Lambie und Redhead beobachteten bei normalen und zuckerkranken Menschen nach Dioxyacetongabe eine Abnahme der anorganischen Phosphate im Blute, die ausgesprochener war als die durch Traubenzucker bedingte. Campbell und Markowitz stellten in Versuchen an pankreasdiabetischen Tieren eine Vermehrung der Phosphatausscheidung nach Dioxyacetonverfütterung fest.

Sehr prompt ist die Wirkung des Dioxyacetons auf die Behebung des hypoglykämischen Symptomenkomplexes. Dies wurde in zahlreichen Versuchen mittels subcutaner bzw. intravenöser Dioxyacetongabe an hypoglykämische Tiere und Menschen ermittelt (Laufberger, Kermack, Lambie und Slater, Campbell und Hepburn, Hewitt und Reeves, Fischler). Nach Ansicht der meisten Autoren vollzieht sich die Wirkung des Dioxyacetons bei intravenöser und subcutaner Zufuhr mit gleicher Geschwindigkeit wie bei Anwendung von Traubenzucker. Nur Campbell und Hepburn schließen auf Grund von Versuchen mit intravenösen Dioxyaceton- bzw. Glucosegaben an hypoglykämische Kaninchen, daß Dioxyaceton weniger prompt wirkt als Traubenzucker¹. Der antihypoglykämische Effekt des Dioxyacetons ist mit einem Blutzuckeranstieg verbunden.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim pankreasdiabetischen Hund. Nach den sehr eingehenden Studien von Campbell, Fletcher, Hepburn und Markowitz wird verfüttertes Dioxyaceton vom pankreaslosen Hungerhund quantitativ in Zucker umgewandelt und als Extragucose im Harne ausgeschieden. Unter den Bedingungen des obigen Experimentes geht Dioxyaceton unverändert ins Blut über, verschwindet dann aber aus dem Blute unter gleichzeitigem Anstieg des Blutzuckers; der R. Q. sinkt ein wenig. Die Ausscheidung der Acetonkörper wird beim pankreasdiabetischen Hungerhund durch Dioxyacetongabe nicht beeinflußt (vgl. auch Ringer).

In Versuchen an pankreasdiabetischen Hunden, bei denen durch fortlaufende Behandlung mittels unzureichender Insulinmengen eine konstante Glykosurie mäßigen Grades erzeugt worden war, führte Ersatz der zugeführten Traubenzuckermenge durch eine gleich große Gabe Dioxyaceton zu keiner außerhalb der Versuchsfehler liegenden Verminderung der Glykosurie (Campbell und Markowitz). Wurden Hunde mit funktioneller Hepatektomie (Anastomose zwischen Vena cava und Vena portarum, Unterbindung der Arteria hepatica), deren Blutzucker unter Auftreten hypoglykämischer Symptome bis auf 40 mg^o/_o

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Bestritten wird die antihypoglykämische Wirkung der Triose lediglich von Levene und Blanco, denen die Rettung von im hypoglykämischen Coma befindlichen Kaninchen durch Injektion von kristallisiertem, monomolekularem Dioxyaceton nicht gelungen ist.

abgesunken war, mit intravenöser Dioxyacetoninjektion behandelt, so verminderte sich allmählich der Dioxyacetongehalt des Blutes unter gleichzeitigem leichten Blutzuckeranstieg (60 mg⁰/₀). Die Erholung aus dem hypoglykämischen Coma erfolgt unter obigen Bedingungen sehr langsam und unvollständig (Markowitz und Campbell). Dieses Verhalten steht im schroffen Gegensatze zur prompten Wirkung des Dioxyacetons auf die Erscheinungen der Hypoglykämie beim Tier mit intakter Leber. Das beweist, daß die Leber an der Umwandlung des Dioxyacetons in Traubenzucker stark beteiligt ist und daß diese Umwandlung Vorbedingung für die antihypoglykämische Wirkung des Dioxyacetons ist. In Versuchen an leberlosen Hunden stellten Markowitz und Campbell fest, daß injiziertes Dioxyaceton von den peripheren Geweben nicht verwertet wird; vielmehr bleibt der Dioxyacetongehalt des Blutes nach anfänglichem geringfügigen Absinken konstant. Es kommt zu einem Gleichgewicht zwischen dem ins Gewebe diffundierten Dioxyaceton und dem im Blute zirkulierenden Dioxyaceton. Der hiermit nicht in Einklang stehende Befund von Kermack, Lambie und Slater, daß bei der evescerierten und decerebrierten Katze infundiertes Dioxyaceton in einer Menge von 0,15 g pro kg Körpergewicht innerhalb kurzer Frist praktisch vollkommen aus dem Blute verschwunden ist, wird von Macleod nicht als beweiskräftig anerkannt, da der Einfluß der Leber nicht vollkommen ausgeschaltet war und es sich nur um ein Einzelexperiment handelt.

Welches sind die mit Sicherheit nachgewiesenen Umwandlungsprodukte des Dioxyacetonstoffwechsels?

Die Fähigkeit der Gewebezellen, Dioxyaceton in Glykogen umzuwandeln, ist bereits im Jahre 1911 von Mostowski in Fütterungsversuchen an Hühnern festgestellt worden. Isaac und Adler haben den Glykogengehalt der Lebern von Ratten und Mäusen nach intraperitonealer Injektion von Ketotriose einerseits, von Glucose andererseits vergleichend untersucht mit dem Ergebnis, daß die Lebern der Dioxyacetontiere stets einen beträchtlich höheren Glykogengehalt aufwiesen als die Lebern der Traubenzuckertiere. Das Dioxyaceton ist also ein guter Glykogenbildner. Der Übergang von Dioxyaceton in Glucose wird demonstriert durch den Versuch an phlorrhizinierten Hunden (Ringer und Frankel), am pankreasdiabetischen Tier (Campbell und Markowitz) sowie im Leberdurchströmungsexperiment. Im Durchblutungsversuche an der überlebenden Hundeleber lieferte Dioxyaceton sowohl d-Glucose (Embden, Schmitz und Wittenberg) als auch d-Milchsäure, und zwar führten 10 g Dioxyaceton zu einer Milchsäurezunahme von 0,17 g pro 6 Liter Blutfiltrat (Embden, Baldes und Schmitz). Hunde- und Rinderblutkörperchen wandelten 0,4 g Dioxyaceton nur in sehr geringfügigem Umfange, Schweineblutkörperchen zu etwa 10⁰/₀ innerhalb 2 Stunden in d-Milchsäure um (Loeb). Die hierzu erforderlichen Fermente sind nicht an die Zellstruktur gebunden (Griesbach). Isaac und Adler konnten bei ihren Versuchspersonen nach Verabfolgung von Dioxyaceton sowohl im Blute wie im Harn einen sehr beträchtlichen Anstieg der Milchsäurewerte feststellen. So wurden bei mehreren stoffwechselgesunden Menschen $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunde nach Verabfolgung von 60 g Dioxyaceton im Blute Milchsäurewerte von 30—45 mg⁰/₀ (normal 10—15 mg⁰/₀) festgestellt und dementsprechend auch eine Vermehrung der Milchsäureausscheidung. Ähnliche Verhältnisse wurden beim Diabetiker beobachtet,

wenngleich hier, insbesondere bei schwereren Fällen, der Anstieg der Blut- und Harnmilchsäure geringfügiger war als bei gesunden Individuen. Im Gegensatz hierzu steht allerdings die Angabe von Schneider und Widmann, daß weder intravenöse Zufuhr von Dioxyaceton (Kaninchen) noch orale Gabe (Mensch) zu einer Vermehrung der Blutmilchsäure führen. Unter Anwendung des Abfangverfahrens konnten Neuberg und Gottschalk zeigen, daß überlebende Leberzellen aus zugeführtem Dioxyaceton Acetaldehyd zu bilden vermögen.

Versuchen wir nunmehr an Hand der vorliegenden klinischen und experimentellen Forschungsergebnisse zu einer einheitlichen Auffassung von den durch das Dioxyaceton im Organismus ausgelösten Vorgängen zu kommen. Wie die Versuche an pankreaslosen Hunden mit Sicherheit erkennen lassen, ist die Verwertung des Dioxyacetons im intermediären Stoffwechsel an die Anwesenheit von Insulin gebunden. Dabei benötigen gleiche Mengen von umgesetztem Dioxyaceton und Traubenzucker annähernd gleiche Mengen von Insulin (Versuche am insuliniierten pankreasdiabetischen Hund). Gleiches Verhalten zeigen Dioxyaceton und Glucose fernerhin bei ihrer prompten Wirkung auf die Insulinhypoglykämie. Mit diesen experimentellen Daten scheinen zunächst die Erfahrungen an normalen Individuen sowie an Zuckerkranken in Widerspruch zu stehen. Denn bei diesen Versuchsobjekten ist durch Ermittlung der glykämischen Reaktion, des R.Q., der spezifisch-dynamischen Wirkung und der Bestimmung der Blutphosphate ein unterschiedliches Verhalten von Dioxyaceton und Traubenzucker festgestellt worden, und zwar im Sinne einer schnelleren Umsetzung des Dioxyacetons im gesunden Organismus und einer besseren Verwertung dieser Triose seitens des Diabetikers. Zur Deutung dieser Befunde muß nach unserer Auffassung die bereits von Macleod gestreifte Annahme gemacht werden, daß Dioxyaceton fördernd auf die Insulinproduktion der Bauchspeicheldrüse wirkt. Diese Annahme wird durch die oben wiedergegebenen Kurven des Blutzuckerabfalles nach Dioxyacetoneinverleibung bei normalen Menschen sehr wahrscheinlich gemacht. Denn eine andere Deutung des blutzuckersenkenden Effektes von Dioxyacetonzufuhr bei normalen Organismen als durch Insulinausschüttung auf den Reiz des Dioxyacetons hin ist schwer zu geben. Einen direkten Beweis für die fördernde Wirkung des Dioxyacetons auf die Insulinproduktion konnten Grafe und Meythaler durch Injektion der Ketotriose in die Arteria pankreatico-duodenalis und Verfolgung des Blutzuckers im peripheren Gefäßgebiet erbringen. Akzeptiert man diese wohlbegründete Annahme, so wird verständlich, daß einerseits Dioxyaceton vom leichten und mittelschweren Diabetiker, dessen Bauchspeicheldrüse noch eine gewisse Reservekraft besitzt, besser toleriert wird als Traubenzucker, daß aber andererseits diese Ketotriose vom unbehandelten oder unzulänglich insuliniierten pankreasdiabetischen Hunde nicht leichter verwertet wird als Glucose. Im Stoffwechsel des normalen Organismus lockt Dioxyaceton so viel Pankreasinkret hervor, daß es sogleich in den Stoffwechsel einbezogen wird. Als Hauptstätte des Dioxyacetonumsatzes muß die Leber angesprochen werden.

Was den Chemismus der intermediären Dioxyacetonverwertung angeht, so nehmen wir mit Laufberger, Macleod sowie Campbell, Fletcher, Hepburn und Markowitz an, daß der überwiegende Teil des Dioxy-

acetons zunächst in Glucose umgewandelt wird. Dafür sprechen zahlreiche Beobachtungen: Die Bildung von d-Glucose aus Dioxyaceton im Leberdurchströmungsversuch, der quantitative Übergang in Traubenzucker beim pankreasdiabetischen Hund, die prompte Wirkung von Dioxyaceton auf Blutzucker und klinische Erscheinungen im hypoglykämischen Zustande, der gleichgroße Insulinbedarf von Dioxyaceton und Traubenzucker beim Umsatz im pankreasdiabetischen Organismus sowie der kürzlich von Neuberg und Meyerhofs Schüler Iwasaki geführte Nachweis, daß Hefezellen diese Ketotriose ausschließlich auf dem Wege über Traubenzucker zu vergären vermögen. Es konnten nämlich bei der Vergärung von Dioxyaceton durch Trockenpräparate bzw. Macerationssaft des Pilzes *Sacch. Ludwigii* in Gegenwart von anorganischem Phosphat die gleichen Kohlenhydratester (Harden - Youngscher Hexose-di-phosphorsäure-ester, Robisonscher und Neubergscher Hexose-mono-phosphorsäure-ester) — und nur diese — isoliert werden wie bei der Vergärung von Traubenzucker.

Daß ein kleiner Teil des zugeführten Dioxyacetons im Organismus ohne vorherige Umwandlung zu Traubenzucker in Milchsäure übergeführt bzw. auf dem Wege über Acetaldehyd direkt oxydiert wird, mag nicht bestritten werden. Immerhin wäre auch denkbar, daß die Bildung von Acetaldehyd aus Dioxyaceton durch überlebende Leberzellen, die diejenige aus Traubenzucker erheblich übertrifft (Neuberg und Gottschalk), durch Vermittlung einer labilen Hexosemodifikation zustande kommt. Nimmt doch Embden an, daß sich die Bildung von d-Glucose aus Dioxyaceton durch Kondensation mit 1 Mol. Glycerinaldehyd über d-Fructose vollzieht. Auch die antiketogene Wirkung des Dioxyacetons ist, wie Versuche am pankreasdiabetischen Hunde zeigen, an die Anwesenheit von Insulin geknüpft. Sie dürfte daher ebenfalls vorwiegend auf dem Wege über Glucose erfolgen. So fügen sich klinische Beobachtungen und experimentelle Befunde zu einem einheitlichen Bilde über den Umsatz der Ketotriose im intermediären Stoffwechsel. Die Bedeutung der gewaltigen Arbeit, die zur Klärung dieser Fragen aufgewandt worden ist, scheint mehr auf theoretischem als auf praktischem Gebiete zu liegen.

VII. d-Fructose.

Bouchardat hat im Jahre 1851 die Beobachtung gemacht, daß Laevulose von Zuckerkranken ohne Zeichen der Glykosurie toleriert wird. Nachdem Kütz 23 Jahre später auf Grund erweiterter Studien bestätigt hat, daß die linksdrehende Hexose Fructose¹, auch Laevulose genannt, von Diabetikern ganz erheblich besser toleriert wird als Traubenzucker bzw. Stärke, ist die Frage nach der Verträglichkeit dieses Zuckers durch den diabetischen Organismus sowohl in klinischer wie in experimenteller Richtung hin sehr gründlich geprüft worden. Fälle von leichterem Diabetes bleiben nach Darreichung von 50—100 g Fructose

¹ d-Fructose ist ein schwer krystallisierender, in Wasser leicht löslicher Körper von weißlicher Farbe. Die Drehung einer 10% igen Lösung ist nach Ost $\alpha_D = -93^\circ$; die Biration der d-Fructose ist nicht bedeutend und durch Ammoniak sogleich aufhebbar. Die Süßkraft der d-Fructose ist größer als diejenige der anderen Monosaccharide und des Rohrzuckers.

meist aglykosurisch (Külz, Grube). Doch kommt es nach wiederholter Darreichung des Zuckers bei diesen Patienten recht häufig zur Zuckerausscheidung (Socin). Zuckerkrankte schwererer Art scheiden zugeführten Fruchtzucker (50 bis 100 g) zum vorwiegenden Teile, sehr schwere Fälle quantitativ wieder aus (Borchardt und Finkelstein, Haycraft, White, Bohland, Palma, Mandel und Lusk, Ueber, Noorden, Falta). Die Ausscheidung erfolgt vornehmlich als d-Glucose (Minkowski), nur ein sehr kleiner Teil der zugeführten d-Fructose wird mitunter als solche ausgeschieden. Aus diesen Befunden kann die therapeutische Verwertung der d-Fructose beim Diabetes des Menschen folgerichtig abgeleitet werden. Es sei hier die von Noorden und Isaac sehr klar formulierte Indikationsbreite der Verwendung von Fruchtzucker in der Diabetes-therapie im Auszuge wiedergegeben: Leichtdiabetiker vertragen vereinzelte Gaben von Fruchtzucker in ansehnlicher Höhe ohne Nachteile. Längere Zeit fortgesetzte Darreichung von Fruchtzucker in größeren Mengen schadet jedoch auch dem Leichtdiabetiker. Fruchtzucker in kleinen Dosen von 10—20 g täglich darf in leichten Fällen mit Toleranz von 150 g Weißbrot oder mehr ohne jede Befürchtung gestattet werden. Sie wird hier am zweckmäßigsten zum Herstellen süßer Mehlspeisen verwendet oder als Obstgericht, Limonade, Kakao (Laevuloseschokolade von Stollwerk enthält 50% Fruchtzucker). Bei Leichtdiabetikern, die weniger als 150 g Weißbrot vertragen, empfiehlt es sich, von der Fructose in der Art Gebrauch zu machen, daß mehr Obst erlaubt wird, als nach Maßgabe seines Kohlenhydratgehaltes statthaft wäre. Das bedeutet eine sehr erwünschte Verbreiterung der Diabetikerkost in solchen Fällen. Bei mittelschwerem und schwerem Diabetes ist der Dauertherapie mit Fruchtzucker zu widerraten. Sollten sich bei genauer Prüfung des Falles Unterschiede in der Verträglichkeit zwischen kleinen Mengen Fruchtzucker und Traubenzucker bzw. Stärke (10—15 g) ergeben, so mehre man das Obst.

Sehr zweckmäßig ist die gleichzeitige Darreichung von Fruchtzucker bei der Insulinbehandlung des drohenden oder des eingetretenen Coma diabeticum. Noorden und Isaac empfehlen intravenöse Injektion von 10—20 g Fruchtzucker unter Zugabe von einigen Gramm Traubenzucker oder, wenn der Patient noch schlucken kann, 10 g Fruchtzucker oder 100 g des an Laevulose reichen Orangensaftes nach jeder Insulininjektion.

Weshalb wird der Fruchtzucker im diabetischen Organismus besser verwertet als Traubenzucker? Die Beantwortung dieser theoretisch sehr interessierenden Frage erfordert die Erörterung derjenigen Untersuchungen, die sich mit dem Schicksal dieser Hexose im normalen Organismus sowie im experimentellen Pankreasdiabetes befassen. Der Einfluß des Fruchtzuckers auf die Blutzuckerkurve des normalen Menschen ist erstmalig durch Isaac einer eingehenden Untersuchung unterzogen worden. Es ergab sich, daß orale Zufuhr von Fruchtzucker in einer Menge von 100 g bei gesunden Menschen zu einer nur sehr geringfügigen Erhebung der Blutzuckerkurve führt. Manchmal wurde ein Anstieg überhaupt vermißt. In keinem Falle überschritt die Reduktionskraft des Blutes den Wert von 120 mg%. Der flache Verlauf der glykämischen Reaktion nach Fruchtzuckergabe ist in der Folge von allen Autoren bestätigt worden (Gottschalk, Folin und Berglund, Maclean und de Wesselow, Spence und Brett, Labbé, Bornstein und Holm, Kahler und Machold, Hetényi, Foster, Bodansky, Barrenscheen und

Mitarbeiter, Reinhold und Karr, Kronenberger und Radt, van Creveld und Ladenius, Corley, Oppel). Die getrennte Untersuchung der reduzierenden Bluts-substanzen nach oraler Fruchtzuckergabe lehrte, daß der beobachtete Blutzuckeranstieg nur zum kleinen Teile auf Kosten des Fruchtzuckers geht. So stellte Oppel in sorgfältigen Untersuchungen an Kaninchen fest, daß nach intrastomachaler Einverleibung von 2—3,5 g Fruchtzucker pro kg Körpergewicht der maximale Anstieg der Fructosämie 8 mg⁰/₁₀₀ nicht überschreitet. Die ersten Spuren von Fructose erscheinen bereits 5 Minuten nach der Darreichung; die Fructosämie währt etwa 2¹/₂—3 Stunden. Werte ähnlicher Größenordnung für die Fructosämie sind von Folin und Berglund, Kronenberger und Radt, van Creveld und Ladenius, Eisner erhoben worden. Die von Isaac mitgeteilten höheren Werte für die Fructosämie nach Fructoseverabfolgung (25—35 mg⁰/₁₀₀) wurden mit anderer Methode ermittelt. Vergleichende Laevulosebestimmungen im Blute des Portalsystems und im großen Kreislauf nach Fruchtzuckergabe an Kaninchen zeigten des öfteren, jedoch nicht regelmäßig, ein Überwiegen der Fructosämie im Portalsystem (Eisner, Oppel). Der schwachen glykämischen Reaktion nach Fruchtzuckergabe entspricht der sehr steile Abfall der Fructosämie nach intravenöser Injektion dieses Zuckers (Corley, Oppel). Die Kurve der anorganischen Phosphorsäure im Blute nach Laevulosezufuhr zeigt einen beträchtlichen, lang andauernden Abfall, der für eine besonders intensive Assimilation dieses Zuckers spricht (Barrenscheen und Mitarbeiter).

Die Überlegenheit des Fruchtzuckers dem Traubenzucker gegenüber im intermediären Stoffwechsel erhellt fernerhin daraus, daß der R. Q. nach Verabfolgung von Fruchtzucker schneller ansteigt und längere Zeit hoch bleibt als nach gleich großer Traubenzuckergabe (Johansson, Tögel, Brezina und Durig, Bornstein und Holm).

Das gute Glykogenbildungsvermögen des Fruchtzuckers im Gesamtorganismus nach den verschiedenen Applikationsweisen sowie bei Durchströmung der überlebenden Kalt- und Warmblüterleber ist aus zahlreichen Untersuchungen bekannt (ausführliche Literaturangaben bei Magnus-Levy¹. C. F. Cori und G. T. Cori berichteten kürzlich, daß bei Ratten nach stomachaler Zufuhr von Fructose etwa 38% der verabreichten Fructose in Leberglykogen, 12% in Körperglykogen umgewandelt und 36% verbrannt werden, während von Glucose unter gleichen Bedingungen 18% zu Leber- und 25% zu Körperglykogen aufgebaut, 44% oxydiert werden². Diese bevorzugte Stellung des Fruchtzuckers als Bildner von Leberglykogen kommt auch darin zum Ausdruck, daß bei experimentellen Leberschädigungen durch Fructoseverabfolgung selbst dann noch Glykogenansatz erzielt werden kann, wenn dies nach Traubenzuckerzufütterung nicht mehr der Fall ist (Neubauer).

Weiterhin geht aus den Versuchen von Embden und Kraus sowie Oppenheimer hervor, daß in der überlebenden Leber Fruchtzucker zu reichlicherer

¹ Magnus-Levy in Oppenheimers Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Bd. 8, S. 406. 1925.

² Von den verabfolgten Hexosen wurden durchschnittlich 87% innerhalb 4 Stunden resorbiert.

Milchsäurebildung Anlaß gibt als Traubenzucker. Dem entspricht der von Laquer und Meyer erhobene Befund, daß Froschmuskelbrei bei 30° aus zugefügter Fructose deutlich mehr Milchsäure produziert als Traubenzucker. Meyerhof beobachtete in Versuchen mit aktiviertem und phosphathaltigem Muskelextrakt, daß Fruchtzucker mit erheblich größerer Anfangsgeschwindigkeit verestert (Bildung von Hexosephosphorsäureester) und alsdann in Milchsäure übergeführt wird als Traubenzucker. Auch das beim oxydativen Zuckerabbau obligat gebildete Intermediärprodukt Acetaldehyd entsteht nach den Feststellungen von Neuberg und Gottschalk im Versuche mit Leberbrei reichlicher nach Fructosezusatz als nach Glucosebeigabe.

Die im Tierversuch durch Insulineinspritzung oder durch Hepatektomie hervorgerufenen hypoglykämischen Erscheinungen werden durch subcutane bzw. intravenöse Fructosezufuhr um vieles weniger gut bekämpft als durch entsprechende Traubenzuckergabe (Noble und Macleod, Mann und Magath).

Der pankreasdiabetische Hund vermag Fruchtzucker ebenso wenig zu verwerten wie der Schwerzuckerkranke. Ein Unterschied zwischen Fructose und Glucose konnte unter diesen Bedingungen nicht festgestellt werden. So scheiden unzureichend insulinierete pankreaslose Hunde in der Fructoseperiode ebenso viel Zucker aus wie in der Glucoseperiode (Campbell und Markowitz). Und zwar wird, wie bereits erwähnt, bei Insulinmangel die nicht verwertete Fructose in Form von Glucose ausgeschieden. Diese Umwandlung von Fructose in Glucose wird vornehmlich in der Leber vollzogen (Isaac) und ist an die Intaktheit der Leberzellenstruktur gebunden (Isaac und Adler). Die Angabe Minkowskis, daß die Leber pankreasloser Hunde aus Fructose noch Glykogen zu bilden vermag, hingegen aus Traubenzucker nicht, konnte von Cruickshank nicht bestätigt werden.

Die eingangs aufgeworfene Frage, weshalb der Fruchtzucker im diabetischen Organismus besser verwertet wird als Traubenzucker, kann im Hinblick auf das voranstehende zunächst dahin beantwortet werden, daß es sich bei dem Fruchtzucker um ein auch vom normalen Organismus leichter als Traubenzucker verwertbares Zuckergebilde handelt. Das lehren der fehlende bzw. geringfügige Blutzuckeranstieg, der Sturz der Blutphosphate sowie der prompte Anstieg des R. Q. nach oraler Fructosegabe; fernerhin die im Vergleich zum Traubenzucker bestehende Überlegenheit der Fructose als Glykogen-, Milchsäure- und Acetaldehydbildner. Diese nachgewiesene Überlegenheit des Fruchtzuckers im Vergleich zum Traubenzucker bezüglich seiner Angreifbarkeit durch die Gewebezellen ist chemisch durchaus verständlich. Wird doch mit sehr großer Wahrscheinlichkeit heute angenommen, daß die Zuckerkomponente des biochemisch bedeutsamen Hexose-di-phosphorsäureesters ein labiles Hexosegebilde ist, das der d-Fructose außerordentlich nahe steht und bei der chemischen Isolierung zu dieser stabilisiert wird (Pringsheim, Gottschalk). Fernerhin ist der beim intermediären Kohlenhydratabbau auftretende Monoester nach den Untersuchungen von Meyerhof und Lohmann entweder reine Fructosephosphorsäure oder ein Gemisch von Fructose- und Glucosemonophosphorsäure mit Überwiegen der Fructosekomponente. Die nahe Beziehung der Fructose zu der Zuckerkomponente des Kohlenhydratphosphorsäureesters geht auch

aus der Beobachtung Warburgs hervor, daß in neutralem Phosphat gelöste Fructose durch molekularen Sauerstoff oxydiert wird, wohingegen Glucose unter gleichen Bedingungen nicht angegriffen wird. Diese hier vorangestellten Ausführungen sind es, welche heute fast allgemein als Erklärung für die gute Verwertbarkeit des Fruchtzuckers seitens des diabetischen Organismus herangezogen werden. Wenn diese Erklärung auch zweifellos zu Recht besteht, so ist sie unseres Erachtens nicht hinreichend, um dem gesamten vorliegenden Beobachtungsmaterial gerecht zu werden. Nach der obigen Erklärungsweise müßte erwartet werden, daß Fruchtzucker auch in Fällen von schwerem Diabetes besser ausgenutzt wird als Traubenzucker. Dem ist aber nicht so. Weder der schwere Diabetiker noch der pankreasdiabetische Hund vermögen Fruchtzucker besser zu tolerieren als Traubenzucker. Daraus folgt, daß die Umsetzung des Fruchtzuckers in den Gewebezellen ebenso wie diejenige des Traubenzuckers an das Vorhandensein von Insulin gebunden ist, und daß quantitative Unterschiede in dem Insulinbedarf zwischen diesen beiden Hexosearten nicht zu bestehen scheinen. Die Verhältnisse liegen ähnlich, wenn auch nicht ganz so günstig, wie beim Dioxyceton. Wir möchten es deshalb nicht für unwahrscheinlich halten, daß die Ketohexose, ähnlich wie wir dies für die Ketotriose erörtert haben, auf die Insulinproduktion einen stärkeren Anreiz ausübt als Traubenzucker. Für dieses Argument lassen sich eine Reihe von Beobachtungen anführen. So hat Isaac angegeben, daß die Partialkonzentration des Traubenzuckers im Blute nach Zufuhr von Fruchtzucker nicht auf dem Ausgangsniveau bleibt, vielmehr absinkt. Nach Reinhold und Karr schwächt Fructose, oral gegeben, bei Kaninchen den hyperglykämischen Effekt einer nachfolgenden Traubenzuckerzufuhr erheblich ab. Auch aus den von Oppel angegebenen Werten betreffend das Verhalten von Glucose und Fructose im Blute nach enteraler Zufuhr eines Gemisches von Glucose und Fructose geht deutlich der dämpfende Einfluß des Fruchtzuckers auf den Anstieg des Traubenzuckers im Blute hervor. Grafe und Meythaler haben einen direkten Beweis für die hier geäußerte Vermutung dadurch erbracht, daß sie nach intrafemorale Injektion von Fruchtzucker einen sehr erheblichen Anstieg des Blutzuckers im peripheren Gefäßgebiet feststellen konnten, nach Injektion dieses Zuckers in die Arteria pankreatico-duodenalis jedoch nur einen ganz minimalen. Die insulinlockende Wirkung des Fruchtzuckers ist größer als diejenige des Traubenzuckers. Mit dieser kräftig insulinlockenden Wirkung des Fruchtzuckers dürfte seine schnelle Entfernung aus der Blutbahn, sein promptes Einbeziehen in die ab- und aufbauenden Stoffwechselprozesse sowie seine gute Verwertbarkeit von Leichtzuckerkranken zusammenhängen. Als begünstigendes Moment für den geringfügigen Blutzuckeranstieg nach Fructosegabe kommt wohl noch hinzu, daß nach Cori Fructose etwa 20mal langsamer resorbiert wird als Glucose.

VIII. Inulin.

Inulin ist ein aus γ -glucosidischen Fructoseresten (Irvine) aufgebautes Polysaccharid, das in den unterirdischen Speicherorganen der Kompositen und verwandten Pflanzengruppen reichlich vorhanden ist. Inulinhaltige Vegetabilien sind Dahlienknollen, Topinamburknollen, Cichorienwurzeln, Artischocken, Stachys, Helianthi u. a. In reinem Zustande wird es aus Dahlien-

oder Topinamburknollen oder aus Cichorienwurzeln dargestellt. Reines Inulin ist ein mehlartiger Körper, der sich in kaltem Wasser sehr schwer, in der Hitze leicht unter Opalescenz löst. Durch verdünnte Säuren wird Inulin hydrolysiert und geht dabei quantitativ in d-Fructose über. Inulin reduziert Fehling'sche Mischung nicht. Die spezifische Drehung des wasserfreien Kohlenhydrates beträgt etwa -39° bis -40° , die Verbrennungswärme für 1 g wasserfreie Substanz ist 4,19 Calorien.

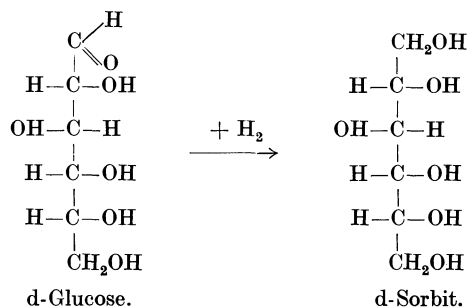
Bouchardat und Külz haben gleichzeitig mit ihren Fructosestudien die Beobachtung gemacht, daß Inulin vom Diabetiker glatt verwertet wird. Diese Angabe ist von fast allen Nachuntersuchern bestätigt worden (Komanos, Socin, Ueber, Rosenfeld, Wolff). Der Blutzucker wird durch Inulingabe nur sehr wenig erhöht (Eliassow, Offenbacher und Eliassow). In neuerer Zeit ist Inulin insbesondere von H. Strauß für die Diabetestherapie warm empfohlen worden. H. Strauß hat darauf hingewiesen, daß Inulinkuren von 4—8 Tagen mit nachfolgenden Intervallen in der Mehrzahl der Fälle außerordentlich wirkungsvoll und den Hafermehl- und Weizenmehlsuppenkuren meist überlegen, zumindest ebenbürtig sind (Strauß empfiehlt eine tägliche Gabe von 50—100 g Inulin in Eierspeisen, Obstsuppen und Gemüsen). Eine Nachwirkung im Sinne einer bei fortgesetzter Darreichung auftretenden Toleranzverschlechterung für Inulin, wie sie von Socin angegeben worden ist, konnte Strauß nicht beobachten. Auch wirkte die Aufnahme größerer Inulinmengen in den meisten Fällen günstig auf bestehende Ketonurie. In ähnlichem Sinne äußerten sich Offenbacher und Eliassow. Da jedoch die Inulingerichte den meisten Patienten nicht munden, hält Noorden die praktische Verwertbarkeit der Inulinkur nicht für sehr groß. Viel zweckmäßiger ist es nach v. Noorden, inulinhaltige Wurzelgemüse, auf die Strauß schon hingewiesen hatte, in der Diabetesbehandlung zu verwenden. Gelegentliche Darreichung von inulinhaltigen Gemüsen schadet in leichteren Fällen zweifellos nicht; bei Schwerdiabetikern ist von Fall zu Fall zu entscheiden. Nach Root und Baker steigert die Zulage mäßiger Mengen (etwa 130 g) von Jerusalemartischoken (am besten in Öl gebacken) bei genau eingestellter Diät die vorhandene Glykosurie nicht bzw. ruft bei zuckerfreien Diabetikern keine Glykosurie hervor.

Wenn auch normalerweise im Speichel, Magen und Darm des Menschen Inulinase nicht vorkommt (Külz, Komanos, Goudberg), so kann doch nicht in Abrede gestellt werden, daß zum mindesten ein Teil des zugeführten Inulins im Magen-Darmkanal dem Abbau zu Fructose unterliegt. Dafür sprechen außer den oben erwähnten klinischen Beobachtungen die nachgewiesene, wenn auch nur geringfügige Glykogenbildung in der Leber nach Inulinzufuhr (Külz, Frerichs, Komanos, Miura) sowie der Anstieg des R.Q. nach Aufnahme von Inulin bzw. Inulinträgern (Goudberg, Root und Baker). Der Inulinabbau geht nach den Untersuchungen von Pringsheim und Kohn derart vor sich, daß die Salzsäure des Magensaftes eine Depolymerisierung bewirkt und die Saccharase des Darmsaftes die Spaltung dieser Depolymerisationsprodukte bis zur Bildung von Fruchtzucker fortsetzt. Eine Inulinaufspaltung zu Fructose lediglich durch die Salzsäure des Magens kommt nach Pringsheim und Kohn infolge der zu geringen Acidität nicht in Frage. Nach Tanaka enthalten Milz und Placenta des Warmblüters Inulinase. Gottschalk konnte im Leberpreßsaft und Muskelpreßsaft des Rindes Inulinase nicht nachweisen

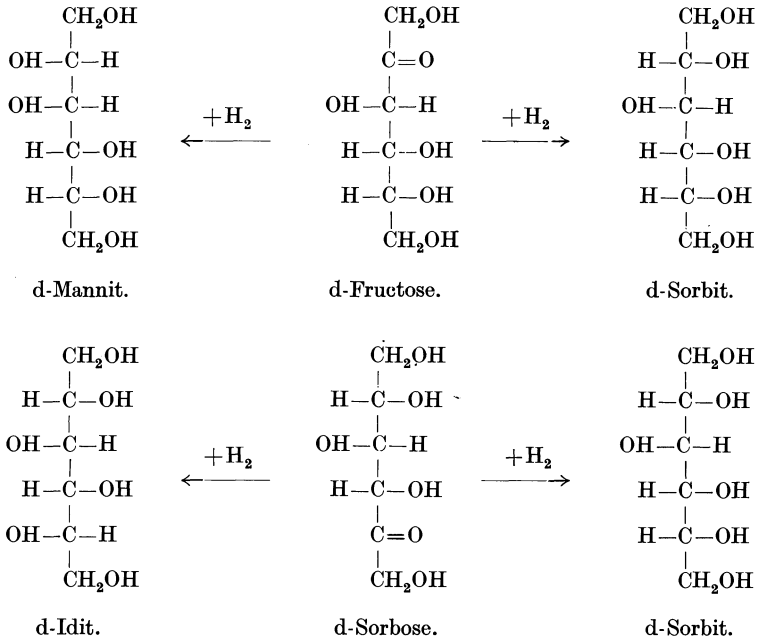
(unveröffentlichte Versuche). Ob jedoch durch die kombinierte Wirkung von Magensalzsäure und Darmsaccharase eine quantitative Aufspaltung des Inulins zu Fruchtzucker bewerkstelligt wird, darf in Zweifel gezogen werden, da mitunter erhebliche Mengen von Inulin im Kote wiedergefunden worden sind (Sandmeyer, Mendel, Goudberg). Nach den Beobachtungen von Külz, Lewis, Strauß, Offenbacher und Eliassow soll allerdings von eingeführtem Inulin nichts unverändert durch die Faeces ausgeschieden werden. Ein Teil des verabfolgten Inulins wird wahrscheinlich unter dem Einflusse der Darmflora in Wasserstoff und organische Säuren übergeführt (Lewis). Somit erscheint der Mechanismus der guten Verwertbarkeit des Inulins seitens des diabetischen Organismus hinreichend geklärt: Infolge Fehlens von Inulinase im Magen-Darmkanal kommt es unter dem Einflusse der Magensalzsäure und der Darminvertase nur zu einer sehr allmählichen Aufspaltung eines Teiles des Inulins zu der leicht assimilierbaren Fructose; ein anderer Teil wird wahrscheinlich bakteriell zersetzt.

IX. d-Sorbit.

In neuerer Zeit ist von Kaufmann, Thannhauser und Meyer sowie Reinwein die Aufmerksamkeit auf den d-Sorbit für die Diabetestherapie gelenkt worden. Dieser schwach linksdrehende ($\alpha_D = -1,73^\circ$), Fehlingsche Lösung kaum reduzierende Körper ist ein 6-wertiger Alkohol. d-Sorbit ist von weißlicher Farbe, leicht löslich in Wasser, schwach hygroskopisch. Er findet sich in den Beeren des Vogelbeerbaumes sowie in einer großen Anzahl von Früchten; so ist er in Birnen, Äpfeln, Kirschen und Pflaumen enthalten. d-Sorbit entsteht sowohl durch Reduktion aus Glucose wie auch aus Sorbose (neben Idit) und Fructose (neben Mannit). Das von der I. G. Farbenindustrie A. G. hergestellte Präparat erhielt den Namen Siazucker (Kaufmann) bzw. Sionon (Thannhauser, Reinwein). Das Handelspräparat trägt den Namen Sionon¹. Es ist von angenehm süßlichem Geschmack, der etwa einem Drittel des gebräuchlichen Küchenzuckers entspricht. Siazucker bzw. Sionon kann in gleicher Weise wie Küchenzucker Verwendung finden; vorzüglich läßt sich das Präparat in Form von Süßspeisen nehmen, fernerhin in Tee, Kaffee und Limonaden. 100 g Sionon = 390 Calorien.



¹ Wie mir die I. G. Farbenindustrie A. G. Ludwigshafen mitteilt, sind Siazucker und Sionon identisch. Die Bezeichnung Siazucker stammt aus einer Zeit, zu der der endgültige Handelsname des Präparates noch nicht festgelegt war.



In Versuchen an Kaninchen stellte Kaufmann fest, daß nach Fütterung von 30 g d-Sorbit der Blutzucker etwa so hoch ansteigt wie nach Verabfolgung von 5 g Traubenzucker. Ob diese Blutzuckererhöhung durch Umwandlungsprodukte des d-Sorbit oder durch Glykogenmobilisation zustande kommt, muß vorab dahingestellt bleiben. Die Lebern hungernder Kaninchen zeigen nach d-Sorbitgabe reichlichen Glykogengehalt. Beim gesunden Menschen wird durch Verabfolgung von d-Sorbit der Sauerstoffverbrauch stärker erhöht als durch eine entsprechende Menge Traubenzucker. In seiner eiweißsparenden Wirkung rangiert d-Sorbit hinter Traubenzucker. In Versuchen an 8 leichten und mittelschweren Diabetikern konnten 30—40 g d-Sorbit täglich ohne ungünstigen Einfluß auf Toleranz und Glykosurie gegeben werden, obwohl der Alkohol als Zulage und nicht als Kohlenhydratersatz verwendet wurde. Ein direkter Einfluß des d-Sorbit auf die Ketonurie konnte nicht festgestellt werden. Wird d-Sorbit bei Zuckerkranken morgens nüchtern in einmaliger Dosis verabreicht, so kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Blutzuckers, der dem Bilde einer glykämischen Reaktion nach Belastung mit etwa dem 4. bis 5. Teil Glucose entspricht. Der Anstieg der Reduktionskraft des Blutes ist zum Teil durch Anstieg des unvergärbaren Anteiles der reduzierenden Blutsbstanzten bedingt. Auf Grund dieser Ergebnisse empfiehlt Kaufmann, d-Sorbit bei Begrenzung der Dosis und Anpassung an die Eigenart des Krankheitsbildes für leichtere und mittelschwere Grade des Diabetes als diätetisches Hilfsmittel und zwar sowohl als Süßmittel wie auch als Calorienspender. Zu gleich günstigem Urteil über d-Sorbit sind Thannhauser und Meyer auf Grund von Versuchen an Gesunden und Diabetikern gelangt. Nach diesen Autoren werden vom Gesunden bei Gaben von 100 g Sionon etwa 0,5—3,0 g durch den Urin ausgeschieden, d. h. etwa 98% vom Organismus verwertet. Der R. Q. steigt nach

Sionon nicht so schnell an wie nach Traubenzucker; der theoretisch zu erwartende Wert wird nach 3 Stunden erreicht. Die Kurve der Stoffwechselsteigerung über den Nüchternwert verläuft beim Gesunden nach Sionongabe in entsprechender Weise wie nach Darreichung von gleich großen Traubenzuckermengen. Bei leichten und mittelschweren Fällen von Diabetes verstärkt Sionon in Gaben von 30—70 g täglich die Glykosurie nicht. Bei Schwerzuckerkranken erscheint Sionon zum Teil im Harn wieder. Acetonurie leichteren Grades wird durch Sionon heruntergedrückt, bei reichlicher Ausscheidung von Acetonkörpern ist der Einfluß nicht so deutlich. Sionon wird von den Patienten gerne genommen. Thannhauser und Meyer empfehlen, mit 30—40 g Sionon täglich zu beginnen und auf 60—80 g zu steigen. Die Dosen sollen über den Tag verteilt werden. Über 80 g Sionon täglich führen leicht zu Durchfällen. Auch Reinwein hat selbst nach langdauernder Verabreichung von d-Sorbit niemals eine Verschlechterung der KH-Toleranz bei Diabetikern feststellen können; von dem zugeführten Sionon wurden nur geringfügige Mengen im Harn wieder ausgeschieden. Eine antiketogene Wirkung des Präparates wurde nicht beobachtet. Doch sprechen Anstieg des R. Q. und die Beseitigung bestehender hypoglykämischer Symptome durch Sorbitzufuhr eindeutig für dessen Verwertung im Organismus. K. H. v. Noorden berichtet ebenfalls Günstiges über Sionon. Nachfolgend einige von Reinwein empfohlene Rezepte.

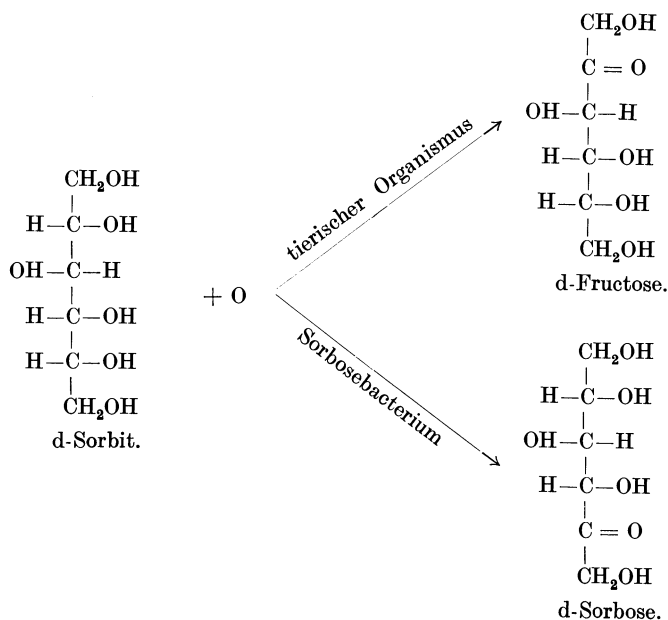
Citronencreme: 1 Citrone, 30—40 g Sionon (je nach Geschmack), 1 Ei, 100 g Rahm, 1 Blatt Gelatine. Den Rahm versetzt man mit etwas Wasser, den Saft der Citrone und das Eigelb rührt man auf dem Feuer schaumig. Dann wird die Gelatine und nach mäßigem Erkalten das Sionon zugerührt und die Creme auf Eis gestellt.

Nußcreme: 2 Eigelb, 3—4 Eßlöffel feingestoßener Nüsse, etwas Vanillenmark, 60 g Sionon, $\frac{1}{4}$ Liter Rahm oder Sahne. Die Zutaten werden gut untereinander vermengt, dann die heiße Sahne zugegeben und erkalten gelassen.

Rotweincreme: $\frac{1}{4}$ Liter Rahm, 1 Ei, $\frac{1}{4}$ Liter saurer Rotwein, 40 g Sionon. Der steife Rahm und der steifgeschlagene Eierschaum werden gut miteinander gemischt und der Zucker eingerührt. Zwei Drittel der Masse mischt man dann mit dem schaumig geschlagenen Eigelb und Rotwein, füllt in Gläser und verzieren mit dem übrigen der Speise.

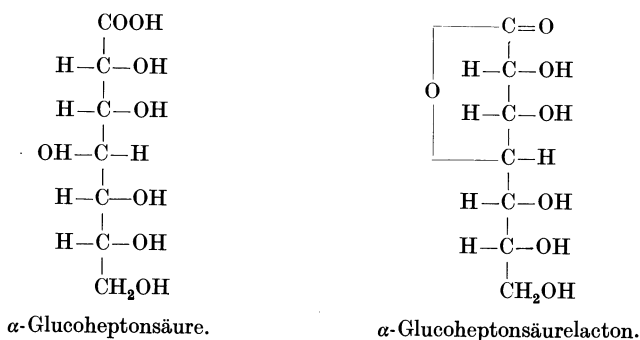
Über den Chemismus der intermediären Verwertung des d-Sorbit kann Bestimmtes nicht ausgesagt werden. Doch spricht vieles dafür, daß d-Sorbit von den Gewebezellen in d-Fructose übergeführt wird. So haben Embden und Griesbach den bedeutsamen Befund erhoben, daß bei der Durchströmung der überlebenden Hundeleber mit d-Sorbit innerhalb der ersten 20 Minuten ausschließlich d-Fructose gebildet wird; hinterher tritt neben d-Fructose auch d-Glucose auf, die jedoch wahrscheinlich ihre Entstehung der Umlagerung des primär gebildeten Fruchtzuckers in Traubenzucker verdankt (Isaac). Auch gibt d-Sorbit im Durchblutungsversuche zu einer Milchsäurebildung Anlaß, die in quantitativer Hinsicht die durch Traubenzucker ausgelöste erheblich überschreitet, derjenigen durch Fruchtzuckerbeigabe bedingten jedoch gleichkommt. Das stimmt gut zu der Annahme, daß der tierische Organismus

d-Sorbit zu d-Fructose oxydiert, in ähnlicher Weise wie das Sorbosebacterium d-Sorbit zu d-Sorbose verbrennt (vgl. nachstehende Formulierung):



X. Hediosit.

Das von G. Rosenfeld in die diätetische Therapie des Diabetes eingeführte Hediosit¹, ein Lacton der α -Glucuheptonsäure, ist ein Zucker mit 7 C-Atomen. Dieser in Wasser leicht lösliche Körper ist linksdrehend, reduziert Fehlingsche Lösung nicht und ist unvergärbbar; er schmeckt schwach süßlich.



Die Angabe Rosenfelds, daß Hediosit in einer Tagesmenge von 10—30 g, als Zusatz zu Milch, Tee, Kaffee oder Speisen, die Glykosurie auch der schwersten Fälle nicht erhöht, ist von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt worden

¹ Hediosit wurde seinerzeit von den Höchster Farbwerken dargestellt, ist aber aus dem Handel zurückgezogen.

(Pringsheim, F. Rosenfeld, Lampé, Kretschmer, Kraner, Ueber, Lenel). Häufig drückt Hediosit sogar eine bestehende Glykosurie beim zuckerkranken Menschen und phlorrhizindiabetischen Hunde herab. Bei Verabfolgung kleinerer Mengen kommt dem Hediosit im allgemeinen ein antiketogener Effekt nicht zu; nur gelegentlich beobachteten G. Rosenfeld und Pringsheim eine Besserung der Acetonurie. Bei längerer Verabfolgung größerer Dosen (2 bis 3 Wochen lang Mengen bis 100 g täglich) sah Ueber jedoch eine günstige Wirkung auf die diabetische Acidose. Die Ausnutzung des Hediosits beim Menschen ist nach den Untersuchungen von Lenel (Klinik Ueber) sehr schlecht. So werden nach den Feststellungen dieses Autors an Rekonvaleszenten, die mehrere Tage hintereinander 10—20 g Hediosit erhielten, im Durchschnitt 37% des aufgenommenen Hediosits ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt vornehmlich durch den Urin, und zwar in Form des schwach rechtsdrehenden Alkalisalzes (vgl. hierzu Ohta), bei heftigen Durchfällen, wie sie leicht durch größere Hediositgaben verursacht werden, erscheint jedoch auch ein beträchtlicher Teil des Hediosits im Kote wieder. So betrug bei einer stoffwechselgesunden erwachsenen Patientin, die bei einer sich über 4 Tage hin erstreckenden Hediositverabfolgung von je 50 g durchfällig wurde, die Hediositausscheidung im Urin 51,0 g, die Ausscheidung im Stuhle 116,9 g; insgesamt wurden also von den 200 g Hediosit 167,9 g = 84% unverändert ausgeschieden. Intravenös injiziertes Hediosit geht quantitativ in den Urin über. Beim normalen Hungerhund erscheinen 10—20% der verabfolgten Substanz als Alkali im Harn (G. Rosenfeld). Ein Teil des resorbierten Hediosits wird wahrscheinlich in den Abbau einbezogen, wie aus dem von G. Rosenfeld beobachteten Anstieg des R. Q. geschlossen werden darf. Nach Einnahme von 20 g stieg beim Diabetiker der R. Q. von 0,633—0,688 auf 0,719—0,778. Über den Weg des fermentativen Abbaues der α -Glucuheptonsäure ist nichts bekannt. Eine Glykogenbildung konnte selbst nach Darreichung von 8 g pro kg Körpergewicht beim Hunde nicht beobachtet werden.

Rückblick und theoretische Erörterungen.

In den vorangehenden Abschnitten sind die vorliegenden klinischen Erfahrungen und experimentellen Befunde mit den Ersatzkohlenhydraten zusammengestellt. Aus den Ausführungen geht zur Genüge hervor, daß die Ersatzkohlenhydrate bei leichten und mittelschweren Fällen von Diabetes mellitus mit Nutzen Verwendung finden können und zwar je nach Lage des Falles und je nach Art des benutzten Präparates bald mehr als Calorienspender, bald mehr als Süßstoff. Dabei ist die küchentechnische Zubereitung der Präparate von ausschlaggebender Bedeutung für ihre Bekömmlichkeit. Auch die kombinierte Verwendung von Ersatzkohlenhydraten und Insulin mag in geeigneten Fällen von Zuckerkrankheit im Rahmen des übrigen Heilplanes zweckmäßig sein. Schließlich wird man bei Bekämpfung der diabetischen Acidose, sofern neben dem Insulin noch Kohlenhydrate verabfolgt werden sollen, in erster Linie auf Dioxyaceton und Fructose zurückgreifen.

Versucht man die verschiedenen als Ersatz für Traubenzucker und Traubenzuckerreste enthaltende Di- und Polysaccharide für die Diabetestherapie

empfohlenen und bewährten Kohlenhydratarten vom Standpunkte des Chemismus aus, der ihrer intermediären Verwertung im Stoffwechsel zugrunde liegt, zu ordnen, so lassen sich zunächst zwei Gruppen voneinander trennen.

Zu der ersten Gruppe (A) gehören das Caramel, die gerösteten Stärkepräparate, die poly- α -Glucosane (Salabrose), das Laevoglucosan, das Isosaccharosan sowie die Polyamylosen. Diese Substanzen sind dadurch ausgezeichnet, daß sie direkt, d. h. ohne vorherige Umwandlung in Traubenzucker, in Glykogen übergeführt werden. Aus dem erwiesenen direkten Übergange der poly- α -Glucosane in Glykogen sowie aus der allseits gemachten Erfahrung der guten Verwertbarkeit der Anhydrozucker seitens des Diabetikers folgt, daß Glykogen von den Gewebezellen des diabetischen Organismus leichter verwertet wird als Traubenzucker. Hierdurch ist der Anschluß an jene zahlreichen Befunde gewonnen, in denen festgestellt worden ist, daß die herausgeschnittene, d. h. von nervösen und inkretorischen Einflüssen befreite, Gewebezelle aus zugefügtem Glykogen erheblich größere Mengen von zweifelsfreien Zwischenprodukten des Kohlenhydratabbaues bildet als aus zugesetztem Traubenzucker. So ist nach den Beobachtungen Laquers Glykogen der weitaus stärkste Milchsäurebildner im Froschmuskelbrei, und nach Neuberg und Gottschalk wird der beim oxydativen Kohlenhydratabbau in isolierten Warmblüterzellen (Leber und Muskel) regelmäßig gebildete Acetaldehyd durch Glykogenzugabe am erheblichsten vermehrt. Die aus ihrem Verbandsverbande herausgelöste Gewebezelle ist in etwa vergleichbar mit den Gewebezellen des diabetischen Organismus; beide entbehren der genügenden Zufuhr von Insulin. Dieses differente Verhalten von Glykogen und Traubenzucker im Organismus ist chemisch durchaus verständlich. Auf Grund der neueren Forschungsergebnisse wissen wir, daß das Glykogen nicht die Stapelform des Traubenzuckers schlechthin ist. Vielmehr stellt dieses Polysaccharid, das in fast allen sich betätigenden tierischen Geweben vorkommt, das polymere Produkt aus labilen Glucoseresten dar, die untereinander durch Bindung fest geknüpft sind. Im Glykogenmolekül ist bereits die Reaktionsform des Traubenzuckers, die die Vorbedingung für die Verwertung des Traubenzuckers im intermediären Stoffwechsel ist, vorgebildet. Gerade diese Reaktionsform des Traubenzuckers ist es aber, die beim Diabetes infolge Insulinmangels nicht bzw. nur in vermindertem Maße aus dem zur Resorption gelangenden stabilen Traubenzucker gebildet werden kann. So wird aus der chemischen Konstitution des Glykogenmoleküles erklärlich, weshalb von allen Kohlenhydraten das in den Gewebezellen vorhandene Glykogen noch am ehesten bei Insulinmangel dem endgültigen Abbau unterworfen werden kann. Es bedarf eben das Glykogen zu seinem Abbau im diabetischen Organismus eines geringeren Insulinzuschusses als Traubenzucker. Selbst der pankreasdiabetische Hund vermag noch sein Muskelglykogen abzubauen (Macleod), das isolierte Herz des diabetischen Hundes, das den Zucker der Durchströmungsflüssigkeit nicht mehr zu verwerten vermag, bestreitet seine Energie ausschließlich von seinem Glykogenvorrat (Cruickshank und Mitarbeiter), und die Acetessigsäurebildung in der überlebenden Leber pankreasdiabetischer Hunde wird wohl durch Glykogen, nicht aber durch Traubenzucker gehemmt (Embden und Isaac). Mit der hier

vertretenen Anschauung von der Sonderstellung des Glykogens steht nicht in Widerspruch, daß aus dem gleichen Glykogen, welches vom diabetischen Organismus bevorzugt verwertet wird, der in seinem Blute vermehrt kreisende und von seinen Gewebezellen nur schwer angreifbare Traubenzucker stammt. Kommt es nämlich, wie dies im diabetischen Organismus der Fall ist, zur überstürzten Verzuckerung des Glykogens, so werden die nicht in den Abbau einbezogenen labilen Glucosemoleküle in die stabile Form übergeführt und ins Blut ausgeschwemmt. Auch die schlechte Verwertbarkeit des parenteral zugeführten Glykogens seitens des diabetischen Organismus (Cooke, Iljin) spricht nicht gegen obige Vorstellung. Unter der Einwirkung der Hautamylase sowie der Blutdiastase wird das Polysaccharid schnell verzuckert und anschließend stabilisiert. Nur das Zellglykogen ist für den diabetischen Organismus wertvoll und auch dieses nur, insoweit es nicht der entfesselten Diastasierung anheimfällt. Steht den Gewebezellen des zuckerkranken Individuums Glykogen zur Befriedigung ihrer energetischen Bedürfnisse zur Verfügung, so vermögen sie dieses KH mit geringerem Insulinaufwand abzubauen als eine äquivalente Traubenzuckermenge.

Die zweite Gruppe (B) umfaßt Dioxyaceton, d-Fructose, Inulin und wahrscheinlich auch d-Sorbit. Diese Zucker benötigen zu ihrer intermediären Verwertung im Stoffwechsel nicht geringere Insulinmengen als Traubenzucker. Denn das pankreasdiabetische Tier scheidet Dioxyaceton und Fructose — Versuche mit d-Sorbit sind nicht angestellt — quantitativ in Form von Traubenzucker aus. Auch unzulänglich mit Insulin gespritzte pankreasdiabetische Hunde vermögen unter dem Einflusse dieses Insulins von zugeführtem Dioxyaceton bzw. Fructose nicht mehr zu verwerten als von verabfolgtem Traubenzucker. Die gute Verwertbarkeit des Dioxyacetons und der Fructose durch Zuckerkrankte leichter Art beruht vornehmlich auf der insulinlockenden Wirkung dieser Zuckerarten. Diese Kohlenhydrate üben auf die Insulinausschüttung einen stärkeren Anreiz aus und verschaffen sich dadurch die zu ihrem Umsatz erforderliche Insulinmenge in besserer Ausbeute als Traubenzucker. Begrenzt wird die insulinlockende Wirkung dieser Zucker naturgemäß durch die Reservekapazität des Inselorganes. Es ist wohl mehr als Zufall, daß diesen beiden Kohlenhydraten die Ketogruppe $C=O$ gemeinsam ist. Möglich, daß neben dieser insulinlockenden Wirkung noch andere Faktoren, insbesondere die nahe Beziehung der d-Fructose zu dem Kohlenhydrat des Hexosephosphorsäurekomplexes, zumindest bei der Stellung der Fructose im intermediären Stoffwechsel, eine Rolle spielen.

Es besteht also ein prinzipieller Unterschied in dem Mechanismus und Chemismus der Verwertung der verschiedenen für die Diabetestherapie empfohlenen Kohlenhydrate. Die einen (Gruppe A) werden vom Zuckerkranken besser toleriert, weil sie bei ihrer Umsetzung im Organismus weniger Insulin benötigen als Traubenzucker; die gute Verwertbarkeit der anderen (Gruppe B) ist auf ihre insulinlockende Wirkung zurückzuführen. Die große Bedeutung der chemischen Konstitution einer Substanz für ihre fermentative Angreifbarkeit sowie für ihre pharmakologische Wirkung kommt hier deutlich zum Ausdruck. Behandlung des Zuckerkranken mit Kohlenhydraten der Gruppe A stellt eine Schonung der Bauchspeicheldrüse

dar; durch die Zuckergruppe B wird ein Reiz auf die Insulinproduktion ausgeübt. Es ist wahrscheinlich, daß es noch eine dritte Gruppe von Ersatzkohlenhydraten gibt, deren Verwertbarkeit durch den diabetischen Organismus darauf beruht, daß sie auf atypischem Wege, d. h. ohne in Glykogen bzw. in eine Hexoseform übergeführt zu werden, zerfallen. Hierher mögen die Aldon-, Oxyaldehyd- und Dicarbonsäuren der Hexosen (d-Gluconsäure, Glucuronsäure, d-Zuckersäure und Schleimsäure) und vielleicht auch das Hediosit gehören¹; doch liegen genauere Beobachtungen über die Wege des Abbaues dieser Substanzen und die zu ihrer Verwertung benötigten Insulinmengen nicht vor.

¹ Über die Produkte der intermediären Umwandlung des Glucosons ist zu wenig bekannt, als daß eine Zuordnung dieses KH zu einer der obigen Gruppen z. Zt. erfolgen könnte.

III. Das Ösophagogramm des normalen Herzens¹.

Von

A. J. Boekelman - Utrecht.

Mit 22 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	91
Einleitung	92
Übersicht aus der Literatur über das normale Ösophagogramm	93
Anatomische Angaben	99
Methoden	101
Analyse des Ösophagogramms	102
Allgemeines Schema	103
Die besonderen Perioden	105
1. Die Vorhofkontraktion	105
2. Die Kammeranspannung	108
3. Die Austreibungszeit	109
4. Die Periode von Aortaschließung bis zur Mitralöffnung (Verharrungszeit)	112
5. Die Füllungszeit der Kammer	112
Ösophagoskopische Aufnahme	114
Einige besondere Tatsachen	116
Auslegung der Literatur	118
Schlußfolgerungen	124

Literatur.

- Battaerd, P.: *Heart* **6**, Nr 2. Zit. bei W. Weitz.
- Benatt, A.: *Klin. Wschr.* **1928**, 752.
- Benjamins, C. E.: Over het onderzoek van het hart van den slokdarm uit. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1** (1914).
- Boekelman, W. A.: *Leerboek der physische Diagnostiek* 1926.
- Bondi, S.: *Herzhinterwand und ösophageale Auskultation* 1927.
- Buchem, F. S. P. van: De venapols en naar aanleiding daarvan eenige beschouwingen over het hartmechanisme. *Akad. Diss. Leiden* 1924.
- Chauveau, A.: Nouvelles recherches expérimentales sur les mouvements et les bruits normaux du coeur. Sur les murmures veineux. *Gaz. méd. Paris* **1856/1858**.
- Clerc, A. et Ch. Esmein: Considération sur la pulsation oesophagienne chez l'homme normal. *C. r. Soc. Biol. Paris* **67**, 703 (1909). — Pulsation oesophagienne. *Arch. Mal. Coeur, Jan.* **1910**.
- Edens, E.: Pulsstudien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **100**, 221 (1910) u. **103**, 245 (1911).
- Einthoven, W.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **2**, 470 (1907). — Ein dritter Herzton. *Arch. Physiol.* **120** (1907).
- Ewing, E.: The venous pulse. *Amer. J. Physiol.* **33** (1914).
- Frédéricq, L.: *Arch. de Biol.* **7** (1887). — Sur le tracé cardiographique des oreillettes. *Trav. Labor. Liège.* **2**, 129 (1887/1888).
- Geigel: *Lehrbuch der Herzkrankheiten* 1920. Zit. bei Benatt.
- Gibson, A. G.: The significance of a hitherto undescribed wave in the jugular pulse. *Lancet* **1907 II**.
- Groedel, Th. und F.: *Lehmanns Medizinische Atlanten.* Bd. 7, S. 354.
- Heß, O.: Untersuchungen der Bewegungen des normalen und pathologischen Herzens, sowie der zentralen Gefäße mit dem Frankschen Apparat. *Erg. inn. Med.* **14** (1915).
- Hirschfelder, A. D.: Some variations in the form of the venous pulse. *Hopkins Hosp. Bull.* **18** (1907).

¹ Abgeschlossen am 31. Januar 1929.

- Janowski, W.: Die funktionelle Herzdiagnostik 1910. *Z. klin. Med.* **70** (1910).
- Kanner, L.: Untersuchungen über die normalen Herztöne und ihre Beziehungen zum Elektrokardiogramm. *Z. exper. Path. u. Ther.* **22**, 244 (1921).
- Keith, A.: The anatomy of the valvular mechanism round the venous orifices of the right and left auricle with some observations on the morphology of the heart. *J. Anat. a. Physiol.* **37** (1903). — An account of the structures concerned in the production of the jugular pulse. *J. Anat. a. Physiol.* **42** (1907).
- Lewis, Th.: The mechanism of the Heartbeat 1911.
- Lian, C.: *Arch. Mal. Cœur* **3** (1909).
- Martius: *Z. klin. Med.* **13**, 558 (1888).
- Minkowski, O.: Die Registrierung der Herzbewegungen am linken Vorhof. *Dtsch. med. Wschr.* **32 II**, 1248 (1906). — Zur Deutung von Herzarrhythmien mittels des ösophagealen Kardiogramms. *Z. klin. Med.* **62**, 371 (1907).
- Pace: *Riforma med.* **25**, Nr 20. Zit. bei Clerc et Esmein.
- Rautenberg, E.: Die Registrierung der Vorhospulsation von der Speiseröhre aus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **91**, 251 (1907). — Zur Physiologie der Herzbewegung. *Z. klin. Med.* **65**, 106 (1908). — Elektrokardiogramm und Herzbewegung. *Berl. klin. Wschr.* **1910**, 2190.
- Sarolea: *Bull. Acad. Méd. Belg.* **1889**.
- Straub, H.: Vorhospuls und Venenpuls beim Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **130**, 1 (1919).
- Weber, A.: Über die Registrierung des Druckes im rechten Vorhof und über den Wert des ösophagealen Kardiogramms für die Erklärung des Jugularvenenpulses. *Münch. med. Wschr.* **60**, 2553 (1913).
- Weitz, W.: Studien zur Herzphysiologie und Pathologie auf Grund kardiographischer Untersuchungen. *Erg. inn. Med.* **22**, 463 (1922).
- Wenckebach, K. F.: Die unregelmäßige Herztätigkeit 1914.
- Young, C. I. and A. W. Hewlett: *J. med. Res.* **16**, 427 (1907).

Einleitung.

Seitdem die Elektrokardiographie ihren Weg zur Klinik gefunden hat, sehen wir, daß das Studium des physiologischen und pathologischen Herzschlages mit Hilfe der älteren graphischen Methoden allmählich sein früheres Interesse verloren hat. Dies hat seinen Grund teilweise in der technisch schwierigen Aufnahme des Herzstoßes, des Venenpulses und Arterienpulses, teilweise auch in der schwierigen Auslegung der erhaltenen Kurven. Bei der Elektrokardiographie dagegen sind die technischen Schwierigkeiten gering, auch ist das Lesen der Kurven leichter durch markantere Formverschiedenheit der Vorhof- und der Kammerelektrogramme. Wenn man jedoch genauer nachsieht, was zu erreichen ist, einerseits mit der Elektrokardiographie, andererseits mit der Sphygmographie, so kann man sehr bald feststellen, daß jede Arbeitsmethode ihr eigenes Gebiet hat, welches nur teilweise mit dem der anderen zusammenfällt. Gerade für das Studium des Herzmechanismus bieten die älteren Methoden eine bessere Handhabe als die Elektrokardiographie. Es ist daher auch weiter nicht wunderlich, daß man die meisten Untersuchungen auf diesem Gebiet in der Literatur findet, die vor ungefähr zwanzig Jahren veröffentlicht wurde. Wer sich in diese Abhandlungen vertieft und sie miteinander vergleicht, kommt von selbst zu dem Schluß, daß es noch sehr viele Lücken in unserem Wissen vom Herzschlage gibt, Lücken, die von der Elektrokardiographie nur teilweise ausgefüllt worden sind. Was die Ösophagokardiographie anbetrifft, so hat man diese früher bereits benutzt zur Erklärung des Venenpulses, aber nur in geringem Umfange. Diese geringe Anwendung braucht einen nicht wunderzunehmen, wenn man bedenkt, daß diese Untersuchungsmethode für die Patienten sehr unangenehm, die Technik schwierig ist und die Deutung der erhaltenen Kurven

nicht einfach infolge der zahlreichen Möglichkeiten der Druck- und Volumenschwankungen in der Schlundröhre. Auch stößt das Registrieren der Herztöne von der Schlundröhre aus auf technische Schwierigkeiten. Wenn man hierzu einen geschlossenen, aufgeblasenen Ballon benutzt, muß man eine besondere Apparatur anwenden, weil man den höheren Druck nicht unmittelbar auf das Mikrophon übertragen kann. Daher hielt ich es für besser eine offene Sonde zu benutzen und diese an das Mikrophon, welches mit dem Galvanometer verbunden war, anzuschliessen. Auf diese Art und Weise erhielt ich jedoch keine Ton- oder Geräuschkurve, sondern ein Ösophagogramm, in dem jedoch der Effekt der Herztöne auch zum Ausdruck kam, also eine sogenannte Superpositionskurve. Seitdem habe ich bei einer großen Zahl von Patienten mit gesundem Herzen dergleiche Kurven auf derselben Weise erhalten. Bei diesen Untersuchungen habe ich danach getrachtet eine Serienaufnahme über eine größere oder kleinere Strecke der Schlundröhre zu bekommen. Bei diesen Aufnahmen wurde gleichzeitig auch die Arteria brachialis oder Arteria carotis registriert. Außerdem stellte sich die Möglichkeit heraus mit dem Mikrophon-Saitengalvanometer auch den Herzstoß aufzunehmen, wenn ich auch nicht auf diese Art und Weise die Kardiogramme, welche die älteren Methoden aufwiesen, erhielt. Leider hatte ich nur ein einfaches Saitengalvanometer zu meiner Verfügung. Deshalb habe ich das Elektrokardiogramm, Kardiogramm, Ösophagogramm und die Herztöne nicht gleichzeitig aufnehmen können. Ich habe daher den früheren Methoden von Mackenzie, Wenckebach und anderen folgen müssen und die synchronen Punkte in den verschiedenen Kurven aufgesucht, indem ich Pulse von gleicher Dauer untereinander stellte; dabei diente die gleichzeitig aufgenommene Arterienkurve als Richtlinie. Daß hierbei Fehler unterlaufen können, davon bin ich überzeugt. Wenn jedoch in mehreren Kurven immer wieder derselbe synchrone Komplex wiederkehrt, kann man ruhig die Synchronie als tatsächlich bestehend annehmen. Vielleicht ist auch der eine oder andere glückliche Besitzer eines doppelten Saitengalvanometers so liebenswürdig, die Richtigkeit meiner Kurvenarbeit zu kontrollieren.

In dieser Abhandlung beschränke ich mich, auch hinsichtlich der Literatur, auf das Ösophagogramm des normalen Herzens. Ich habe mich bemüht die Literatur möglichst in vollem Umfange zusammenzutragen und stelle diese an den Anfang meiner Abhandlung. In dem Schluß meiner Abhandlung will ich dann dieses Material mit meinen Resultaten vergleichen und kritisch besprechen.

Übersicht aus der Literatur über das normale Ösophagogramm.

Die ersten Untersuchungen über das Ösophagogramm wurden von Frédéricq und Sarolea angestellt. Der erstere registrierte gleichzeitig den Druck der rechten Kammer und das Ösophagogramm. Er fand, daß die Vorhofsystole sich im Ösophagogramm darstellte als eine Senkung, die Kammersystole als eine Erhebung, die von einer tiefen Senkung und einer darauffolgenden kleineren Erhebung gefolgt wurde. Während der Kammerdiastole zeigte das Ösophagogramm eine aufsteigende Linie. Nur die Senkung während der Vorhofkontraktion schreibt Frédéricq dem Atrium zu, während er die übrigen Erhebungen und Senkungen der Ventrikeltätigkeit zuschreibt.

Martius dagegen ist der Auffassung, daß die Druckschwankungen in der Schlundröhre nicht nur von den systolischen und diastolischen Volumenveränderungen des Herzens abhängig sind, sondern auch von dem gesamten Blut-

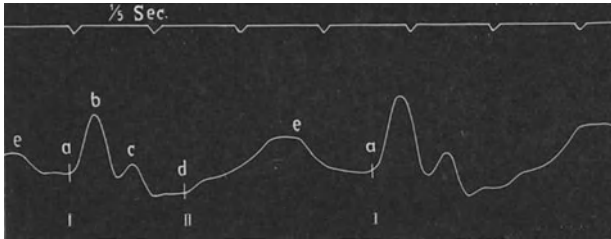


Abb. 1. Ösophagogramm nach Minkowski. Von e-a Vorhofkontraktion. Von a-b Anspannungszeit. Von b-d Austreibungszeit. Von d-e Kammerdiastole.

veröffentlicht Minkowski eine Beschreibung des Oesophagogramms. Ich zeige eine Kurve von Minkowski von einem Patienten mit normalem Herzen und füge Minkowskis Auslegung bei.

Nach Minkowski füllt sich während der Austreibungszeit der Vorhof wohl, da jedoch mehr Blut aus dem Herzen ausgetrieben wird, wird das Gesamtvolumen des Herzens kleiner und senkt sich aus diesem Grunde die Kurve. Umgekehrt strömt während der Kammerdiastole Blut aus dem Vorhof in die Kammer, aber aus den Venen strömt mehr Blut zu, das Gesamtvolumen des Herzens wird größer, daher Steigen der Kurve.

In einer späteren Arbeit hält Minkowski an seiner Auslegung fest und gibt außerdem eine Analyse des Ösophagokardiogramms in pathologischen

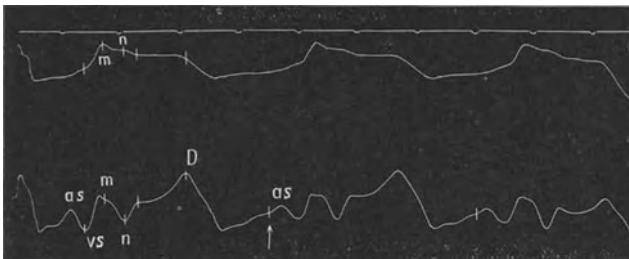


Abb. 2. Ösophagogramm nach Rautenberg, in 5 cm Entfernung von der Kardial. Obere Kurve: Spitzenstoß, untere: Ösophagogramm.

volumen in den Thorax, wie diese Veränderungen gleichfalls in der Respirationsluft vorkommen.

Während diese Abhandlungen Ende der achtziger Jahre veröffentlicht wurden, findet man erst im Jahre 1906 wieder neue Angaben über dieses Thema: in diesem Jahre

Fällen. Auch in dieser Abhandlung hält er die Senkungen der Kurve für das Wesentlichste. Sodann hält er bei Aufnahmen des Ösophagogramms bei Erwachsenen eine Entfernung von 32—35 cm von der Zahnreihe für die Günstigste.

Eine sehr ausführliche Untersuchung wurde

von Rautenberg unternommen. Er stellt die Behauptung auf, daß es nicht ausreichend sei, nur eine Aufnahme an einer einzigen Stelle in der Schlundröhre zu machen. Man muß den ganzen Oesophagus zentimeterweise abtasten. Rautenberg ist der Auffassung, daß man die Größe des Vorhofes auf diese Art und Weise bestimmen könne. Zum Registrieren gebrauchte er eine dünne französische Bougie, welche am Ende abgeschnitten und mit einem dünnen Gummiballon versehen war. Dieser wurde aufgeblasen zu einer Größe von etwa 4 cm. Vorher wurde zunächst die Lage der Kardial bestimmt. Als Beispiel eines

normalen Ösophagogramms (gemessen auf 5 cm Abstand von der Kardia) gibt Rautenberg vorstehende Kurve, (S. 94) die er in folgender Weise auslegt:

as ist die Vorhofsystole, die sich als eine Erhebung und eine Senkung darstellt; nach der Vorhofkontraktion kann man ein Ansteigen der Kurve erwarten, infolge der erneuten Füllung des Vorhofes und zwar bis zu dem Augenblicke, in dem sich die Atrioventrikularklappen öffnen (Punkt D). Diese Steigerung wird jedoch unterbrochen durch einen Gipfel (Vs), den Rautenberg der Kammerkontraktion zuschreibt und zwar einer Bewegung der Herzbasis in dem Sinne, daß eine Kompression des Vorhofes auftritt. Sobald dieser Druck aufhört, senkt sich die Kurve, weil der Vorhof durch die Kammer mitgezogen wird. Die Spitze von Vs ist nach Rautenberg kein zeitlich zu bestimmender Punkt. Der Fußpunkt von Vs fällt fast niemals zusammen mit dem Beginn des Herzstoßes, sondern kommt meist etwas früher. Rautenberg erklärt dies mit der Annahme, daß bei der üblichen Methode der Herzstoß verspätet aufgenommen wird. Von mehr Bedeutung noch ist der Schluß, zu dem Rautenberg kommt bei seinen Untersuchungen über den Zusammenhang des Ösophagogramms und des Venenpulses. Er stellte nämlich fest, daß die verschiedenen Erhebungen im Atriogramm in dem Venenpuls später erscheinen, daß aber zwischen beiden kein bestimmtes Verhältnis besteht. Der As-Gipfel des Atriogramms erscheint als a-Gipfel in dem Venenpuls bedeutend schneller als der Vs-Gipfel als c-Zacke.

Janowski gibt in seinen Kurven sowohl die Deutung von Minkowski als auch von Rautenberg an, er hält jedoch die des ersteren für richtig.

Young und Hewlett haben gleichfalls bei einer normalen Person eine Serienaufnahme des Ösophagogramms in einer Entfernung von 30 bis 38,5 cm von der Zahnreihe gemacht. Die verschiedenen Kurven wurden untereinander gestellt, indem sie den Fußpunkt des gleichzeitig registrierten Radialpulses als Synchronpunkt annahmen. Wir lassen hier eine ihrer Abbildungen folgen mit der dazu gehörigen Auslegung.

Edens registrierte das Ösophagogramm mit Hilfe einer Schlundsonde von 4 mm Stärke. Das untere Ende dieser Sonde war abgeschnitten und über das offene Ende und die übrig gebliebene seitliche Öffnung wurde ein Fingercondom angebracht, derart, daß beim Aufblasen ein kleiner Ballon von $1\frac{1}{2}$ cm Größe entstand. Als die beste Entfernung für das Registrieren findet Edens eine Stelle, die etwa 7—9 cm über der Kardia liegt. Einen gut registrierten Vorhospuls hält er für den besten Ausgangspunkt zur Analyse der Herztätigkeit.

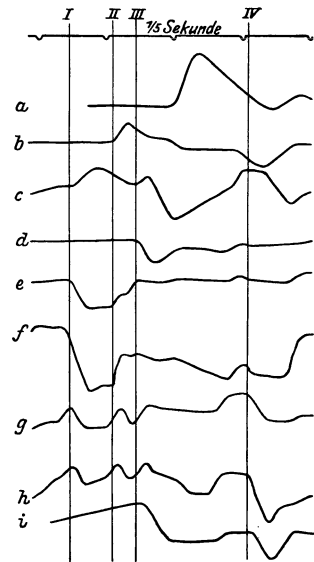


Abb. 3. a Radialpuls. b Spitzenstoß. c Jugularpuls. d Ösophagogramm in 30 cm. e in 34,5 cm. f in 35 cm. g und h in 37,5 cm. i in 38,5 cm Entfernung von der Zahnreihe. Linie I: Beginn der Vorhofsystole. Linie II: Beginn der Kammerystole. Linie III: Öffnung der Semilunarklappen. Linie IV: Öffnung der Atrioventrikularklappen. (Nach Young und Hewlett.)

Edens verwandte bei seinen Aufnahmen Herzonkapseln von Frank. Er fand die Vorhofkontraktion meist als einen Gipfel, jedoch nicht immer. Dies hängt von der Stelle in der Schlundröhre ab; befindet sich nämlich die Sonde über oder unter der Vorhofwand, so findet man die Atriumsystole als eine Senkung, in der dazwischen gelegenen Zone als einen Gipfel. Die Ventrikelsystole läßt Edens am Fuße der Vs-Erhebung anfangen, was mit dem Beginn des ersten Herztones übereinstimmen soll. Der Punkt D von Rautenberg, das heißt der Augenblick, in dem sich die Atrioventrikularklappen öffnen, fällt nach Edens mit dem zweiten Ton zusammen, so daß Edens der Meinung ist, daß von einer Verharrungszeit keine Rede sein könne.

In einer zweiten Mitteilung kommt Edens zu einem gleichen Schlusse wie Rautenberg, nämlich daß zwischen den Gipfeln des Atriogrammes und des Venenpulses kein Zeitverhältnis bestände. Die Aufnahmen von Edens erfolgten

meist bei auf dem Rücken liegenden Patienten. Auf die Kurven von Edens komme ich später noch zurück. Ich reproduziere an dieser Stelle eine schöne Kurve von gleichzeitig registriertem Ösophagogramme und Herztönen.

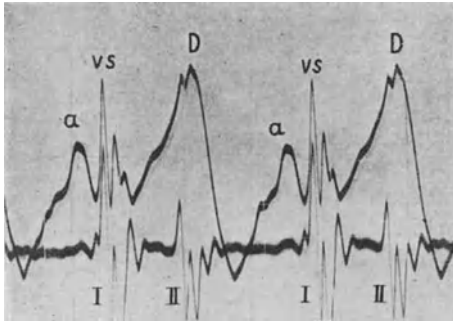


Abb. 4. Aufnahme von Edens. Obere Kurve: Ösophagogramm, untere: Herztöne.

Lian findet die Vorhofkontraktion meist als eine Senkung in der Kurve, er gibt jedoch zu, daß sie sich auch als eine Erhebung äußern kann. Er weist darauf, daß von größter Bedeutung die Stelle im Schlund ist, von welcher aus das Ösophagogramm aufgenommen wird. Der

Vs-Gipfel Rautenbergs wird von Lian „soulèvement protosystolique“ genannt.

Clerc und Esmein sind der Auffassung, daß die Vorhofkontraktion manchmal als Gipfel, manchmal aber auch als Senkung sich darstellen läßt, meist ist das erstere der Fall. Sie glauben, daß der Vs-Gipfel von einer komplizierten Ursache abhängig ist: teils von dem Vordringen der Atrioventrikularklappen in die Richtung des Vorhofes, eine Theorie, die Frédéricq schon aufgestellt hatte, teils von den systolischen Bewegungen der Herzbasis, die eine leichte Kompression des Vorhofes auslösen, eine Meinung, die Rautenberg bereits vertreten hatte. Die mesosystolische Senkung halten sie mit Frédéricq abhängig von dem „recul ballistique“ des Herzens. Die diastolische Erhebung schreiben sie dem Vollaufen des Vorhofes zu.

Der Vollständigkeit halber nenne ich noch die Untersuchungen von Pace, zitiert von den oben genannten Verfassern, die ich jedoch im Original nicht zur Verfügung hatte. Gleich wie Rautenberg nimmt auch Pace an, daß sich die Vorhofkontraktion als Gipfel darstellt, dem Punkte D schreibt er die gleiche Bedeutung zu wie Rautenberg.

Benjamins gebrauchte zur Aufnahme des Ösophagogramms einen Gummischlauch mit einer Wandstärke von 1 mm, einem Lumen von 5 mm und einer Länge von 75 cm. An dem Ende des Schlauches befand sich ein knopfförmiges

Ansatzstück, über welches ein Fingercondom gebunden war. Dieses Condom wurde bis zu einem Druck von 20 mm Hg. aufgeblasen, um Verschiebungen des Condoms in der Schlundröhre vorzubeugen. Gleichzeitig mit dem Ösophagogramme registrierte Benjamins das Elektrokardiogramm. Nachstehende Abbildung ist Benjamins entnommen, der dazu folgende Erklärung gibt:

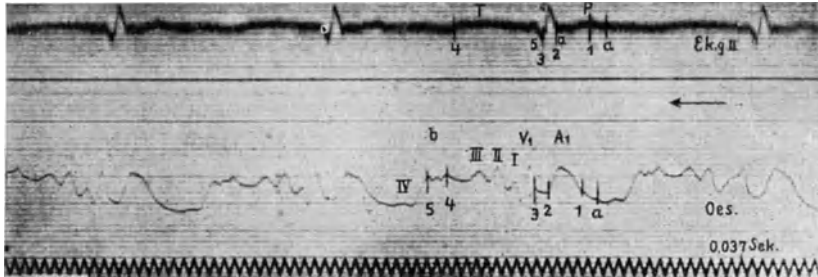


Abb. 5. Elektrokardiogramm (oben) und Ösophagogramm (unten) nach Benjamins (verkleinert). Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen. Nähere Erklärung im Text. Das hier abgebildete Ösophagogramm wurde mit der Ballonmethode aufgenommen.

As ist im ganzen von der Vorhofkontraktion abhängig, während dieser soll die Atrioventrikulargrenze nach oben gezogen werden. Bei 3 schließen sich die Atrioventrikularklappen. Dadurch wird der Druck im Atrium plötzlich erhöht und es entsteht der steile Gipfel V_s . Auf der Spitze von V_s öffnen sich die Semilunarklappen. Dies geht gepaart mit einem Zurückschlagen des Herzens, also mit einer Senkung der Atrioventrikulargrenze. Hierauf füllt sich der Vorhof allmählich. Bei 4 schließen sich die Semilunarklappen, bei 5 öffnen sich die Atrioventrikularklappen und die Entleerung des Vorhofes beginnt. Die kleinen Erhebungen I, II, III schreibt Benjamins den Druckschwankungen im Thorax zu, sobald eine bestimmte Menge Blutes aus dem Thorax austritt.

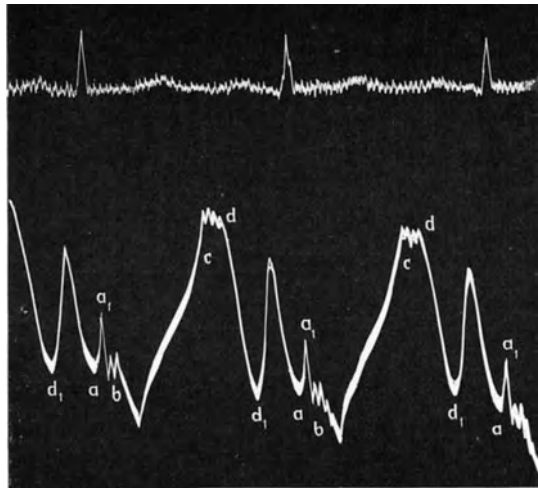


Abb. 6. Normales Ösophagogramm nach Weitz (verkleinert). Erklärung im Text.

W. Boekelman macht darauf aufmerksam, daß es sehr unwahrscheinlich ist, daß sich die Aortaklappen erst auf der Spitze von V_s öffnen. Bei gleichzeitigem Registrieren des Ösophagogramms und der Arteria carotis zeigt sich immer, daß die Zeitspanne zwischen der Spitze von V_s und dem Beginn des Carotispulses hierfür viel zu kurz ist. Daher muß bereits in der aufsteigenden Linie von V_s irgendwo der Moment gesucht werden, indem sich die Aortaklappen öffnen.

Weitz gibt sehr gute Abbildungen von Ösophagogrammen. Ich wähle von diesen nur die obenstehende Kurve aus, in der auch die Herztöne deutlich markiert sind. Die Kurven wurden aufgenommen mit einer dicken Sonde, die mit einem Metallansatz, in welchem seitlich ein großes ovales Fenster angebracht war, versehen war. Dieses Fenster war mit einer Gummimembran überzogen. Die Deutung von Weitz ist folgende:

Von d' bis a: aktive Vorhofkontraktion, die Erhebung entsteht durch ein Sichaufrichten des zuvor schlaffen Vorhofes, die Senkung durch die Volumänderung. Bei a fängt die Kammerkontraktion an; das Steigen kommt durch die Druckerhöhung in der Kammer zustande, während die Klappen noch nicht geschlossen sind. Bis zu dem Punkte a' werden die Klappen vorgewölbt. Wenn sie ihre Endstellungen erreicht haben, hört der Druck der Kammer auf den

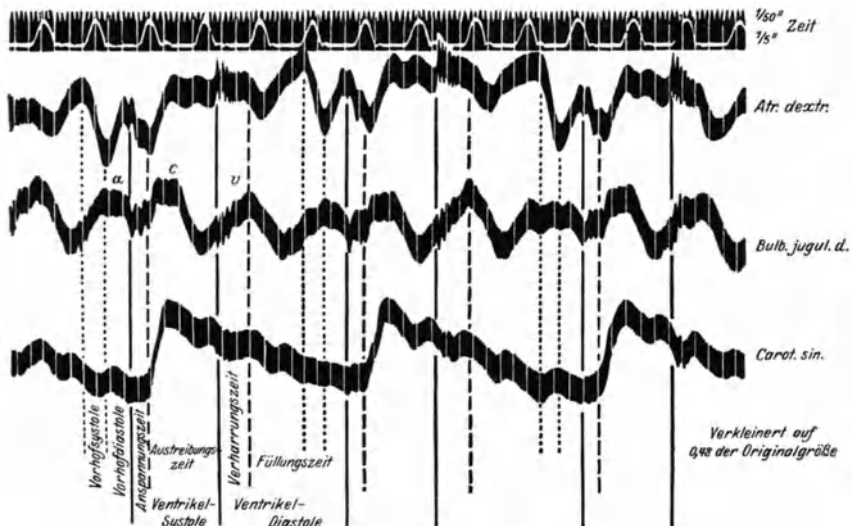


Abb. 7. Aufnahme der Pulsationen des rechten Vorhofes nach Straub (obere Kurve). Die Deutung ist in der Abbildung selbst zu lesen.

Vorhof auf, und es senkt sich die Kurve. Die jetzt folgenden kleinen Erhebungen stimmen mit dem ersten Herztone überein. Bei b senkt sich die Kurve durch Streckung und Ausdehnung der Aorta, wodurch das ganze Herz nach vorne bewegt wird. Die jetzt folgende große Erhebung ist von der Volumvergrößerung des Vorhofes abhängig. Bei c wird das Ansteigen der Kurve steiler. Dies erklärt sich durch einen Stoß des Blutes auf die sich schließenden Aortaklappen. Auf der Höhe des Punktes d beginnt die Entleerung des Vorhofes.

Von Bedeutung der Erklärung des Ösophagogrammes sind noch die folgenden Veröffentlichungen:

Weber untersuchte bei Hunden den Einfluß, den das Öffnen der Pleurahöhlen auf die Druckkurve des rechten Vorhofes ausübte. Er registrierte den Druck, indem er einen Mercierkatheter mit zwei seitlichen Öffnungen, über den ein Condom gespannt war, via V. jugularis in den rechten Vorhof einführte. Gleichzeitig mit dem Druck in dem rechten Vorhof registrierte er die Herztöne und die Arteria carotis. In der Druckkurve bei ungeöffneten Pleurahöhlen

fand er einen präsys-tolischen Gipfel, auf diesen folgend eine schnelle kurz-dauernde Erhebung (Druckerhöhung), gleichzeitig den Beginn des ersten Herz-tones, daran anschließend eine sehr steile Senkung, in der die Tonschwankungen sichtbar waren. Auf diese Senkung folgte eine weniger abrupte Erhebung, die in einen flachen Gipfel überging, in welchem die Schwankungen des zweiten Tones registriert waren. Nach dieser Aufnahme öffnete Weber die Pleura-höhlen und registrierte sofort eine neue Kurve. Am meisten markant war, daß die starke systolische Senkung in der Druckkurve fast völlig wegfiel. Weber kommt daher zu dem Schluß, daß die systolische Senkung bei ungeöffneten Pleurahöhlen abhängig sein muß von einer Erhöhung der Negativität in dem Thorax, wenn eine bestimmte Menge Blutes diesen verläßt.

Straub hatte die Gelegenheit, eine Aufnahme der Pulsation des rechten Vorhofes zu machen bei einem Patienten mit einem Thoraxdefekt, entstanden infolge einer Operation, bei der die sternalen Enden mehrerer Rippen an der rechten Seite weggenommen waren. An Stelle der Resektion befand sich eine starke, mit Haut bekleidete Vertiefung, auf deren Boden die Vorhofpulsation sichtbar war. Auf diese Vertiefung stellte Straub einen Trichter, modelliert aus Stentzmasse; auf gleiche Weise registrierte er den Venenpuls. Ich reproduziere hier die Kurve (Abb. 7), in der die Deutung von Straub angegeben ist, so daß sich eine nähere Beschreibung erübrigt.

Anatomische Angaben.

Um eine Übersicht über die Organe, welche die Schlundröhre begrenzen, zu geben, reproduziere ich zwei Abbildungen.

Abbildung 8 ist dem Lehrbuch von Joessel und Waldeyer entlehnt. Diese findet man auch in dem Lehrbuch der physischen Diagnostik von W. A. Boekelman, dem wir folgendes entnehmen:

Bei Erwachsenen von etwa 1,60 m beträgt die Entfernung von den vorderen Schneidezähnen bis zur Stelle, an der sich Schlundröhre und Aortabogen kreuzen, 21 cm, bis zur Stelle, an der sich Schlundröhre und linker Bronchus überkreuzen, etwa 23 cm. Die Stelle also, von der man am besten die Aufnahme macht, liegt mehr als 23 cm von der Zahnreihe. Die Entfernung der Schneidezähne bis zur Kardie beträgt bei Erwachsenen etwa 40 cm. Nun ist jedoch der Teil der Schlundröhre in der direkten Nähe der Kardie nicht mehr in unmittelbarem Kontakt mit dem Herzen. Man kann also das Untersuchungsgebiet auf eine Strecke von 5—17 cm von der Kardie entfernt, beschränken. Für eine nähere Betrachtung dieses Teiles ist beigefügte Abbildung von Stoerk sehr geeignet, die von Bondi veröffentlicht ist (Abb. 9).

Bei dieser Abbildung sieht man gegen die Rückseite des Herzens, wie diese von der Schlundröhre aus wahrzunehmen ist. Man sieht, daß die Schlundröhre in mehr oder weniger engem Kontakt mit folgenden Organen steht: mit der Aorta, und zwar Aortabogen und Aorta desc., mit der Arteria pulmonalis, dem linken Vorhof, der linken Kammer, der V. cava inf. Der linke Vorhof liegt direkt an der Schlundröhre, während die linke Kammer ventralwärts immer weiter von der Schlundröhre wegzuliegen kommt. Auf diese Art und Weise entsteht ein im Durchschnitt dreieckiges Feld, begrenzt von Schlundröhre, linkem Vorhofe

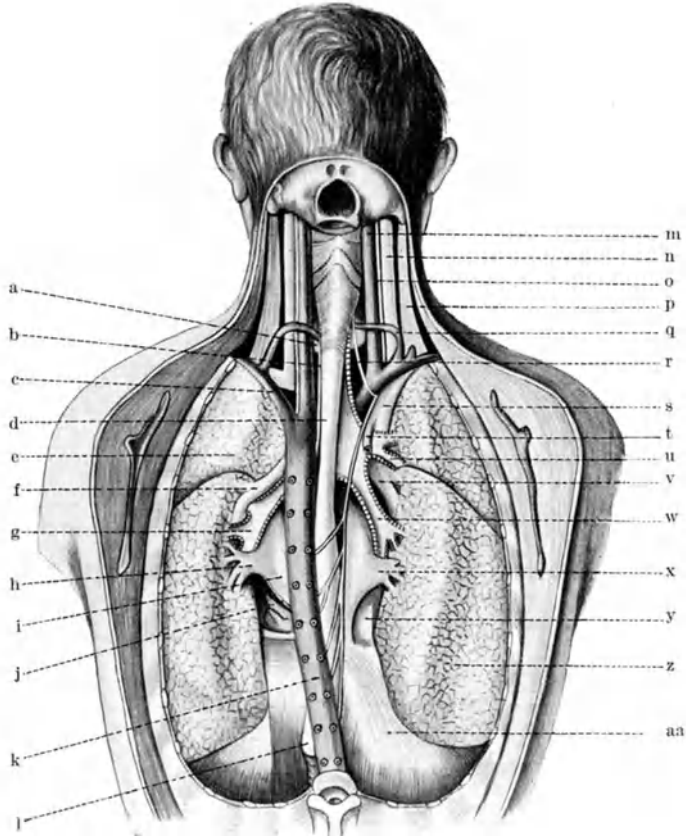


Abb. 8. Lage der Schlundröhre. a Gland. thyroidea. b N. laryng. recurrens sin. c A. subclavia. d Oesophagus. e Lob. pulm. sup. f A. pulm. sin. g Hypart. Bronchus. h Vv. pulm. sin. i Atrium sin. j V. coron. magna. k Aorta thorac. l Foramen oesoph. m A. car. int. dext. n V. jug. int. o N. vagus dextr. p M. sternocleid. mast. q A. thyroide. inf. r N. laryng. recurrens dextr. s V. cava sup. t V. azygos. u. Epart. Bronchus. v A. pulm. dextr. w Hypart. Bronchus. x Vv. pulm. dext. y V. cava inf. z Lob. pulm. inf. aa. Diaphragma.
(Nach Joessel und Waldeyer. [Verkleinert.])

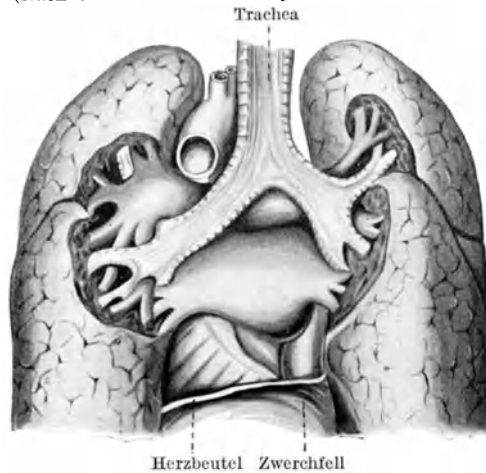


Abb. 9. Ansicht der Brustorgane von rückwärts. Härtung in toto durch Injektion (3jähriges Kind.)
(Nach Stoerk, veröffentlicht von Bondi. [Verkleinert.])

und Diaphragma. Der zwischen diesen Organen gelegene Raum wird von Binde- und Fettgewebe ausgefüllt.

Nähere Auskünfte gibt das Werk von Bondi.

Methoden.

Fast alle Forscher benutzten zur Aufnahme des Ösophagogramms einen Schlauch oder eine Sonde, die am Ende versehen waren mit einem Condom oder Ballon, die aufgeblasen wurden. Bei dieser Untersuchungsart werden die Volumänderungen unmittelbar auf die im Ballon befindliche Luft übertragen. Ist dieser stark aufgeblasen oder von großem Umfange, so besteht die Möglichkeit, daß auch die Druckänderungen zum Teil mitregistriert werden. Ein Vorteil dieser Methode ist, daß vor allem die trägen Bewegungen gut wiedergegeben werden. Die abrupten Bewegungen und die Töne dagegen lassen sich auf diese Art und Weise nicht so gut registrieren. Einige Male habe ich selbst diese Methode angewandt, um ein auf andere Art und Weise erhaltenes Ösophagogramm mit diesem zu vergleichen. Ich benutzte dann ein „capsule oscillographique“ als Registrierapparat.

Weitz benutzte einen Schlauch, am Ende versehen mit einer Metallhülse, in der seitlich ein ovales Fenster angebracht war; über dieses Fenster war eine Membran gespannt. Der Schlauch wurde derart eingeführt, daß das Fenster nach der Seite des Atriums gerichtet zu liegen kam. Auf diese Art erhielt er neben dem Ösophagogramme auch die Töne registriert. Diese Methode wandte ich auch an, um die Töne von der Schlundröhre aus zu registrieren. Wenn man dafür Sorge trägt, daß die Membrane nicht zu straff gespannt ist, kann man so selbst die Herztöne registrieren, ohne das man gleichzeitig ein Ösophagogramm erhält.

Für meine Aufnahmen benutzte ich eine halbfeste Urethrasonde. Das geschlossene Ende mitsamt dem seitlichen Fenster schnitt ich ab. Der am anderen Ende befindliche kleine Trichter blieb bestehen. Die scharfen Kanten dieses kleinen Trichters wurden beigeschliffen. Diese Sonde wurde dann mit dem kleinen Trichter zuerst in den Schlund eingeführt. Vorher war eine Skala auf der Sonde angebracht worden. Über das abgeschnittene Ende schob ich einen Gummischlauch, der mit einem empfindlichen Mikrophon, mit dem gewöhnlich die Herztöne registriert werden, verbunden war. Das Mikrophon stand mit dem Saitengalvanometer in Verbindung. Es erwies sich für die Aufnahme des Ösophagogramms als das beste, daß das ganze System, abgesehen von dem Aufnahmetrichter in der Schlundröhre, geschlossen gehalten wurde.

Ich hoffte auf diese Art und Weise die Herztöne von der Schlundröhre aus registrieren zu können, da es gerade diese Methode war, die Bondi anwandte bei der Auskultation der Töne in der Schlundröhre. Es stellte sich jedoch heraus, daß die erhaltenen Kurven keine Tonkurven waren, sondern am ehesten mit dem Ösophagogramme verglichen werden konnten. Die Analyse der Kurven erhellte dann auch, daß es sich in der Tat um Ösophagogramme handelte. Das Charakteristikum an diesen ist, daß gerade die abrupten Bewegungen gut registriert werden. Die Töne selbst werden kaum wiedergegeben. Schuld daran ist vermutlich das zu enge Lumen der Sonde, was durch folgendes bewiesen wird: Nimmt man anstatt der Sonde ein Ösophagoskop und verbindet man

dieses mit dem Mikrophon, so erhält man eine sehr komplizierte Kurve, in der die Töne wohl vorhanden sind. Auf einen solchen Fall komme ich noch später zurück.

Ich mache darauf aufmerksam daß auch Benjamins die Töne von der Schlundröhre aus mit Hilfe eines Mikrophons registrierte. Er brachte zu diesem Zwecke jedoch nicht eine offene Sonde in die Schlundröhre, sondern benutzte als Aufnahmeapparat einen kleinen aufgeblasenen Ballon. Trotzdem ist die Kurve die Benjamins erhielt, der von mir gefundenen in sehr vielen Punkten ähnlich. Mit der Auslegung gehe ich jedoch nicht mit Benjamins einig.

Bei meinen Patienten führte ich die Sonde soweit ein, daß diese gegen die Kardia anstieß, dann wurde sie mit dem Mikrophon verbunden und das Saitengalvanometer eingeschaltet. Es gelingt nicht, von dem untersten Ende der Schlundröhre aus Kurven aufzunehmen. Bei diesem Versuch wurde jedesmal die Sonde um etwa $2\frac{1}{2}$ cm zurückgezogen. Eine gute Kurve erhielt ich erst auf einen Abstand von 4—6 cm von der Kardia. Es wurde dann eine Reihe von Aufnahmen gemacht, jedesmal in einem Abstand von $2\frac{1}{2}$ cm voneinander bis zu einer Entfernung von etwa 15 cm von der Kardia. Gleichzeitig mit dem Ösophagogramme wurde die Arteria brachialis oder die Arteria carotis registriert.

Es wurde sehr bald offenbar, daß eine oberflächliche Atmung keinen besonderen Einfluß auf die Kurven hatte, wohl aber die Haltung des Patienten. Alle meine Kurven wurden bei sitzender Haltung des Patienten aufgenommen. Nimmt man beim liegenden Patienten Kurven auf, so zeigen diese ein derart wechselndes Bild, daß eine Erklärung fast unmöglich ist. Ich habe daher von einem gleichzeitigen Registrieren des Venenpulses Abstand nehmen müssen. Nur ein einziges Mal war es nötig, durch die Sonde Wasser zuspülen und Luft durchzublasen, nämlich als die Sonde mit Schleim verstopft war.

Bei den meisten Patienten machte ich ebenfalls eine Aufnahme des Herzstoßes mit Hilfe des Mikrophons. Ich benutzte diese Methode, weil ich mit dieser keinen Zeitunterschied in Rechnung zu bringen hatte bei dem Vergleich mit dem Ösophagogramme. Die erhaltenen Kurven wichen sehr von den gewöhnlichen Formen des Kardiogramms ab; es sind gleichfalls keine reinen Tonkurven sondern sogenannte Superpositionskurven von beiden.

Will man die Aufnahmen einer Serie untereinander vergleichen, so ist es unbedingt erforderlich, daß in allen Aufnahmen ein Herzstoß von gleicher Zeitdauer vorkommt. Bei einiger Übung gelingen die Aufnahmen fast ausnahmslos, und dies in kurzer Zeit. Für die Patienten ist diese Aufnahme weniger unangenehm als das Magenspülen. Selbst bei nervösen Patienten erhält man gute Kurven. Selbstverständlich kommen für solche Untersuchungen keine Patienten in Frage, die einen dekompensierten Herzfehler oder Oesophagusstrikturen haben, überhaupt alle Patienten nicht, bei denen auch das Einführen einer Magensonde untersagt ist.

Analyse des Ösophagogramms.

Es gibt bei der Analyse des Ösophagogramms verschiedene Punkte, auf die man sehr genau achten muß. In erster Linie ist es von Bedeutung zu wissen, in welcher Entfernung von der Kardia die Kurve aufgenommen wurde.

Kommt man nämlich in die Nähe der Kardia, so besteht die Möglichkeit, daß man kein Atriogramm, sondern ein positives oder negatives Ventrikulogramm registriert. Derartige Kurven sind z. B. von Rautenberg und Clerc veröffentlicht worden. Nimmt man dagegen oberhalb der Stelle auf, an welcher der Vorhof die Schlundröhre berührt, so besteht immerhin die Möglichkeit, daß man beinahe ausschließlich die Pulsation des Aortabogens aufschreibt.

Ich führte bereits an, daß meine hier veröffentlichten Aufnahmen bei sitzenden Patienten und mit Hilfe einer offenen Sonde gemacht wurden. Man muß dabei bedenken, daß man auf diese Weise nicht nur die Druckveränderungen in unmittelbarer Nähe der Sondenöffnung, sondern auch die, welche in einem weiteren Abstand entstehen, erhält, es sei denn, daß die Wand der Schlundröhre das Ende der Sonde hermetisch abschliesse, was wohl nicht der Fall sein dürfte. Beim ersten Blick scheint dies ein Nachteil gegenüber der Ballonmethode zu sein; wenn man jedoch überlegt, was man mit letzterer registriert, so ist dieser Nachteil nur scheinbar. Denn ein aufgeblasener Ballon in der Schlundröhre übermittelt, auch wenn er gegen das Atrium zu liegen kommt, nicht ausschließlich die Vorhofbewegung, sondern auch die der Aorta (desc.), die in unmittelbarer Nähe liegt. Weiterhin übermittelt er die Druckänderungen in der Schlundröhre selbst, die durch den aufgeblasenen Ballon erweitert wird. Auf diese Weise können die Kammerbewegungen sich direkt bemerkbar machen (indirekt ist dies stets möglich durch die Bewegungen, die das Atrium durch die Kammertätigkeit aufweist).

Das beste Atriogramm erhält man, wenn man nicht einen aufgeblasenen Ballon, auf den von allen Seiten die Druck- und Volumänderungen einwirken können, benutzt, sondern das System von Weitz anwendet, nämlich eine Metallhülse, in welcher ein seitliches, mit einer Gummimembran überzogenes Fenster angebracht ist. Diese Membran kommt unmittelbar gegen das Atrium zu liegen, so daß die weiteren Druckschwankungen in der Schlundröhre keine Wirkung ausüben können. Auf diesen Punkt komme ich später noch zurück. Meine eigenen Kurven sind daher keine eigentlichen Atriogramme, nicht einmal ausschließlich Kardiogramme, weil auch die Aortapulsation registriert wurde. Daher gebe ich der Bezeichnung Ösophagogramm den Vorzug.

Allgemeines Schema.

Ich beginne mit einer kurzen Übersicht eines normalen Ösophagogrammes, und wähle zu diesem Zwecke folgende Serienaufnahme (Abb. 10):

Diese Serie besteht aus 5 Aufnahmen, die unmittelbar nacheinander aufgenommen wurden, in jeder Aufnahme ist gleichzeitig auch die Arteria brachialis d. registriert. Die Zeitdauer des Pulsschlages der Arteria brachialis ist in den verschiedenen Kurven von gleicher Länge, d. h. ich habe von meinen Aufnahmen Pulsschläge von gleicher Dauer ausgesucht. Daraufhin wurden die Aufnahmen so untereinander gestellt, daß die Fußpunkte der Brachialiskurven auf eine vertikale Linie zu liegen kamen. Die obere Kurve ist die Apex-Tonkurve (A), die folgenden sind Ösophagogramme auf 3, $5\frac{1}{2}$, 8 und $10\frac{1}{2}$ cm Entfernung von der Kardia.

Wenn man die Kurve 10 E näher betrachtet, so sieht man, daß dicht vor der Vertikalen Asp. V ein Gipfel gebildet wird. Ein Vergleich mit dem

Herzstoß 10 A zeigt, daß dieser Gipfel von der Vorhofkontraktion abhängig sein muß. Der abfallende Schenkel dieses Gipfels geht auf der Höhe der Vertikalen Asp.V über in einen viel steiler abfallenden Ast. Die Linie Asp.V zeigt den Augenblick an, in welchem die

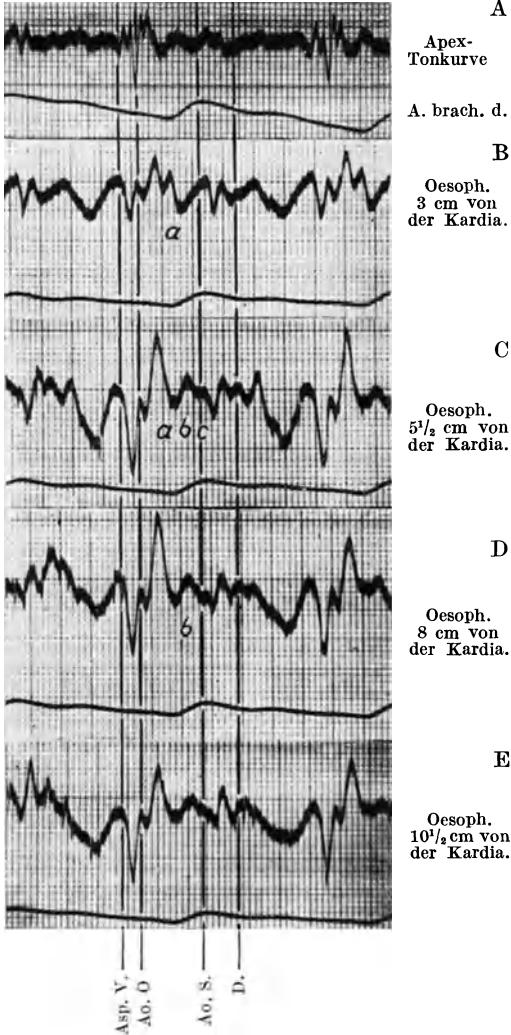


Abb. 10. Serienaufnahme bei einem Patienten mit normalem Herzen. Asp. V: Beginn Kammeranspannung. Ao.O: Öffnung der Aortaklappen. Ao.S: Schließung der Aortaklappen. D: Beginn der Kammerdiastole. (Nähere Erklärung im Text.)

- A Anspannung der Kammer beginnt, was aus der Apex-Tonkurve zu ersehen ist. Hieraus erfolgt also, daß der abfallende Schenkel des Vorhofgipfels nur teilweise von der Vorhofkontraktion abhängig ist. Die Anspannung der Kammer beginnt noch während der Vorhofkontraktion, unterbricht diese und verursacht sozusammen mit dieser die tiefe Senkung in der Kurve.
- B Man kann also nicht genau angeben, an welchem Punkte die Vorhofkontraktion selbst genau endet, da die Kammeranspannung eine Unterbrechung verursacht. Dagegen sieht man — in anderen Kurven noch deutlicher — wohl den Punkt, an welchem die Kammeranspannung beginnt. Dieser Punkt liegt in einer gewissen Entfernung vor dem tiefsten Punkte der Senkung.
- C Die Anspannungszeit der Kammer dauert bis zur Öffnung der Semilunarklappen. Dieser Augenblick ist in meinen Kurven deutlich angegeben und zwar durch einen kleinen Gipfel, der zur Höhe der Vertikalen Ao.O. (Aorta-Öffnung) liegt. Auch in der Apexkurve kann man die Anspannungszeit deutlich ablesen. In diesen Ösophagogrammen sieht man also die Anspannung der Kammer sich als eine Senkung darstellen.
- D Bei der Vertikalen Ao.O. beginnt also die Austreibungszeit und zwar in Form eines großen Gipfels. Diesen führe ich auf eine Volumänderung der Aorta zurück. Diese Austreibungszeit dauert bis zur Schließung der Aortaklappen, ein Moment, der mit dem Beginn des zweiten Tones zusammenfällt, also auf der Höhe der Vertikalen Ao.S. (Aortaschließung).
- E Nach dem Schließen der Semilunarklappen dauert es noch eine gewisse Zeit, bevor sich der Druck in der Kammer soweit gesenkt hat, daß die Atrio-

und zwar in Form eines großen Gipfels. Diesen führe ich auf eine Volumänderung der Aorta zurück. Diese Austreibungszeit dauert bis zur Schließung der Aortaklappen, ein Moment, der mit dem Beginn des zweiten Tones zusammenfällt, also auf der Höhe der Vertikalen Ao.S. (Aortaschließung).

Nach dem Schließen der Semilunarklappen dauert es noch eine gewisse Zeit, bevor sich der Druck in der Kammer soweit gesenkt hat, daß die Atrio-

ventrikularklappen sich öffnen und das Blut aus dem Vorhof in die Kammer abströmen kann (Verharrungszeit). Dieser Augenblick, in dem die Kammerdiastole beginnt, ist in Kurve 10 E deutlich abzulesen und liegt auf der Höhe der Vertikalen D. Das passive Leerlaufen des Vorhofes dokumentiert sich in dem Ösophagogramme als eine sich langsam senkende Linie, die durch die aufs neue einsetzende aktive Vorhofwirkung unterbrochen wird.

Dies ist in großen Zügen das Schema, das in all meinen Kurven immer wieder auftritt. Ich werde zeigen, daß meine Auslegung von der der anderen Autoren ziemlich abweicht. Es sind noch eine Reihe von Sonderheiten in jeder Periode der Herztätigkeit vorhanden, die sich bald bei der einen, bald bei der anderen Kurve deutlich hervorheben.

Die besonderen Perioden:

1. Die Vorhofkontraktion.

Wie ich in oben angeführtem Schema bereits ausführte, äußert sich die aktive Vorhofkontraktion in meinen Kurven meist als ein Gipfel. Dies ist jedoch nicht immer der Fall, was aus folgender Kurve zu ersehen ist (Abb. 11).

In der Kurve D und E, aufgenommen in einer Entfernung von 10 resp. $12\frac{1}{2}$ cm von der Kardialia, sieht man die Vorhofkontraktion als einen Gipfel, in Kurve B dagegen, in einer Entfernung von 5 cm von der Kardialia aufgenommen, als eine tiefe Senkung. Wenn man die Kurve B in ihrem weiteren Verlauf mit den Kurven D und E vergleicht, so wird man wesentliche Unterschiede bemerken. Diese sind auf den Umstand zurückzuführen, daß man in der Nähe der Kardialia mit anderen Faktoren zu rechnen hat. Rautenberg, Clerc und andere haben schon darauf hingewiesen, daß man unterhalb der Stelle, an welcher der Vorhof die Schlundröhre berührt, eine Herzstoßkurve aufnimmt, die bald negativ, bald positiv ausfallen kann. Einige Autoren stehen auf dem Standpunkte, daß man nur an der Stelle einen positiven Vorhofgipfel findet, an der Vorhof und Schlundröhre sich berühren, und daß sowohl oberhalb als unterhalb dieser Stelle die Vorhofkontraktion sich als eine Senkung aufweist. In meinen eigenen Kurven fand ich eine Senkung nur in den Kurven, die unterhalb des Vorhofes aufgenommen waren. Abb. 11 zeigt eine Übergangsform und zwar in Kurve C, die in einer Entfernung von $7\frac{1}{2}$ cm von der Kardialia aus aufgenommen wurde. In dieser Kurve findet man die Vorhofkontraktion als einen kleinen Gipfel, dem eine Senkung folgt. Diese Figur ist übrigens noch sehr lehrreich wegen folgender Erscheinung; in Kurve D und E findet man noch vor dem Vorhofgipfel eine kleine Vertiefung, die mit einem Gipfel der Kurve B übereinstimmt. Diese Einsenkung bzw. diesen Gipfel rechne ich noch zu der Vorhofkontraktion und zwar zu der Anspannung des Vorhofes. Diese Anspannung ist in der Abbildung sehr deutlich ersichtlich, wie es in der Figur angegeben ist. Man kann also die aktive Vorhofkontraktion in zwei Perioden teilen: eine Anspannungszeit, die bei der Vertikalen Asp. A beginnt und bei der Vertikalen A-C endigt, und die eigentliche Vorhofkontraktion in engerem Sinne. Die Dauer der letzteren kann man nicht bestimmen, da die Vorhofkurve von der Kammeranspannung unterbrochen wird.

Es gelingt selten die Anspannung des Vorhofes so deutlich zu demonstrieren. Daß diese jedoch vorhanden sein muß, zeigt Abb. 12.

☞ Berechnet man in der Kurve A das Intervall P-Q, setzt man dann diese Zeitdauer in das Ösophagogramm ein, indem man von dem Moment aus, in welchem sich die Kammer anspannt (Vertikale Asp. V) zurückgeht, so stellt

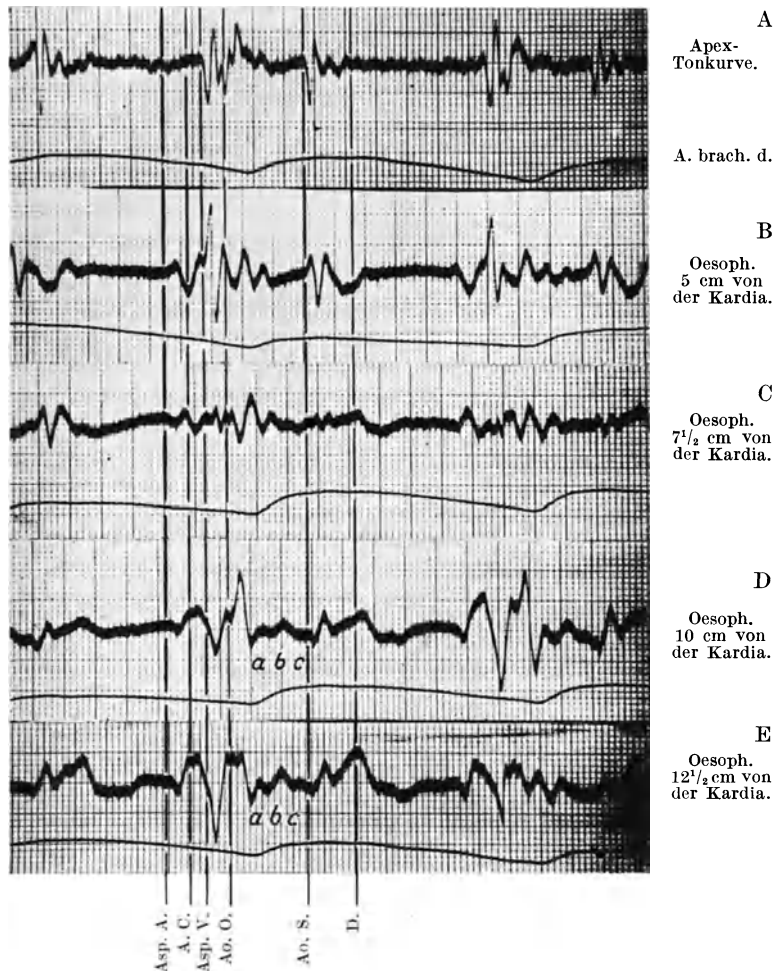


Abb. 11. Diese Kurve zeigt die Anspannung des Vorhofes (von Asp. A bis A-C). Die Vorhofkontraktion stellt sich in Kurve B als eine Senkung, in Kurve D und E als eine Erhebung dar. In Kurve C findet man eine Übergangsform. Weiteres im Text.

man fest, daß man nicht auf den Fußpunkt des Vorhofsipfels auskommt. Den Punkt, welchen man erreicht, liegt etwas früher, nämlich auf der Linie Asp. A. Auch in dieser Kurve, wenn auch weniger deutlich, sieht man die Anspannung des Vorhofes.

Daß man den zeitlichen Beginn der Anspannung des Vorhofes nicht genau bestimmen kann, braucht nicht wunderzunehmen. Denn die Vorhofentleerung beginnt bereits eine Zeit vor der aktiven Vorhofkontraktion, nämlich bei der

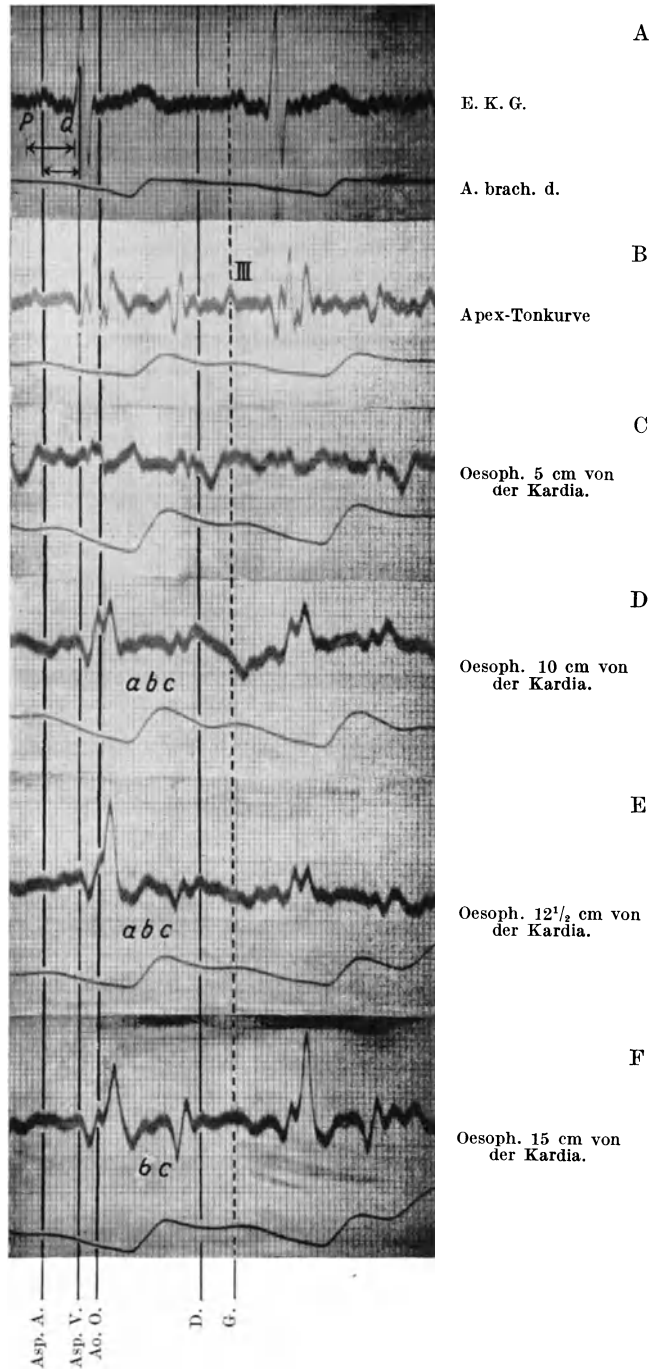


Abb. 12. Wenn man in dieser Abbildung den Abstand P—Q des Elektrokardiogramms einträgt in das Ösophagogramm, zurückgehend von der Linie Asp.V., so erreicht man nicht den Fußpunkt des Vorhofgipfels, sondern die Linie Asp.V. Hier beginnt also die Vorhofanspannung, in Kurve D ist in dieser Höhe ein leichter Knick zu sehen. In der Apex-Tonkurve ist nach dem zweiten Tone noch eine neue Erhebung sichtbar, die mit einem Knick im Ösophagogramm zusammenfällt. (G-Linie.)

Öffnung der Atrioventrikularklappen, und diese Entleerung dokumentiert sich im Ösophagogramme als ein Abfallen der Kurve, indem sich auch der Anfang der Anspannung als eine Senkung darstellt. Abb. 11 stellt die Anspannungszeit des Vorhofes wahrscheinlich unter anderem deshalb so deutlich dar, weil in dem vorliegenden Falle die Anfüllungszeit der Kammer sehr lange währt — Beweis der langsamen Puls. Während dieser Füllungszeit hat sich der Vorhof schon passiv in die Kammer entleert und beginnt sich aufs neue von den Venen aus zu füllen, was sich aus dem Ansteigen der Kurve ergibt. In einem solchen Falle kann die Anspannung des Vorhofes deutlich hervortreten. So lange der Druck in der Kammer bei offenen Atrioventrikularklappen kleiner ist als in dem Vorhof, so kann von einer Anspannung des Vorhofes keine Rede sein. Dieser kommt erst zutage, wenn der Druck in Kammer und Vorhof ein gleicher ist.

In der Literatur findet man keine Angaben über eine Anspannung des Vorhofes. Dies ist u. a. den fehlerhaften Aufnahmen, aufgenommen mit trägen Apparaten, zuzuschreiben. Nur Benjamins fiel es schon auf, daß die Zeitspanne zwischen dem Beginn der P-Zacke im Elektrokardiogramm und dem der Vorhofkontraktion im Ösophagogramme ziemlich lange währte. Aber auch Benjamins machte seine Aufnahmen mit Hilfe eines Mikrophons. Er nannte die obengenannte Zeitspanne die „Verzögerungszeit“ des Vorhofes. Nimmt man jedoch eine Anspannungszeit des Vorhofes an, so löst man damit meines Erachtens das gesamte Problem.

2. Die Kammeranspannung.

Im allgemeinen Schema teilte ich mit, daß sich die Anspannung der Kammer im Ösophagogramme als eine Senkung darstellt, d. h. als eine abrupte Senkung, der eine fast gleich starke Steigung folgt. Der Anfang der Kammeranspannung fällt noch in die Zeit der Vorhofkontraktion, so daß es oft vorkommt, besonders bei schneller Herzstätigkeit, daß man bei einem einzelnen Ösophagogramme nicht ausfinden kann, wenn genau die Kammeranspannung beginnt.

Diese Senkung während der Anspannungszeit fand Straub auch im Atriogramme seines merkwürdigen Patienten. Dieser Autor findet dies in Übereinstimmung mit der Theorie von Keith. Keith leitete aus anatomischen Tatsachen her, daß die Herzapex das Punktum fixum sein sollte während der Kammerystole, und daß deshalb bei der Systole die Atrioventrikulargrenze sich senken sollte. Demgegenüber hat Edens festgestellt, daß während der Kammeranspannung die Atrioventrikulargrenze sich noch nicht senkt. v. Buchem sucht die Erklärung für diese Senkung in dem Anspannen der Atriumwand während dieser Periode. Er beruft sich hierbei auf die röntgenologischen Untersuchungen Th. und F. Groedels, die Serienaufnahmen des Herzrandes während der verschiedenen Perioden des Elektrokardiogramms machten. Nach meiner Auffassung sind jedoch diese Aufnahmen, die nur die dorsoventrale Projektion des Herzrandes wiedergeben, für diese Auslegung nicht zu gebrauchen. Wenn man eine Erklärung für diese Senkung sucht, so muß man darauf achten, daß diese Senkung im Ösophagogramme synchron mit einem Gipfel, gewöhnlich mit einem Doppelgipfel, in der Apexkurve ist. Die Basis dieses Gipfels

liegt in meinen Kurven unter dem normalen Niveau der Kurve, was besonders gut in Abb. 11 A und 12 B zum Ausdruck kommt.

Während der Anspannungszeit der Kammer geht folgendes vor:

- a) eine Formveränderung der Kammer und deren Bewegung medial- (nach der Mitte des Körpers), sowie oralwärts (in Aufwärtsrichtung);
- b) eine Anspannung der Atrioventrikularklappen;
- e) die Diastole des Vorhofes.

Ad a) Wenn man annimmt, daß während der Anspannung die Kammer sich zeitweise von der Schlundröhre entfernt, so erklärt dies nicht die erneute Steigung im Ösophagogramme. Die Kammerbewegung wirkt sich aber auf den Vorhof aus, wenn die Vorhofwand angespannt ist. In diesem Moment erst kann der Vorhof rückwärts und abwärts gezogen werden. Man darf weiterhin nicht vergessen, daß man bei dieser abrupten Bewegung mit einem Zurückfedern oder ein Schwingen um einen Gleichgewichtspunkt zu rechnen hat. Dies geht unter anderem aus den Abb. 11 und 12 hervor. Bei den Patienten, an welchen diese Aufnahmen genommen wurden, liegt die Atrioventrikulargrenze wahrscheinlich in einer Entfernung von $7\frac{1}{2}$ bzw. 5 cm von der Kardia, da in dieser Höhe die Ausschläge der Kurven am kleinsten sind. Daraus folgt, daß die Atrioventrikulargrenze das Punktum fixum bei der Kammeranspannung ist.

Ad b) Zu diesem Punkte bemerke ich, daß man beim Anspannen der Atrioventrikularklappen einen Stoß in Richtung der Schlundröhre erwarten kann, und deshalb einen Gipfel im Ösophagogramme. Dieser Gipfel muß ganz zu Beginn der Kammeranspannung liegen. In meinen gewöhnlichen Kurven ist von diesem Gipfel nichts zu sehen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß diese sehr abrupte Bewegung durch die enge Sonde gedämpft und weiterhin noch durch die Senkung der Kammeranspannung selbst vertuscht wird. Ich werde später noch zeigen, daß dieser Gipfel auf eine andere Weise wohl zu demonstrieren ist.

Ad c) Nach dem Schließen der Atrioventrikularklappen beginnt wieder die Füllung des Vorhofes. Meines Erachtens kann dieses Vollaufen nicht dienen zur Erklärung der erneuten Steigung, die folgt auf die Anfangssenkung des Ösophagogrammes während der Kammeranspannung, weil in meinen Kurven die Steigung hierfür viel zu abrupt ist.

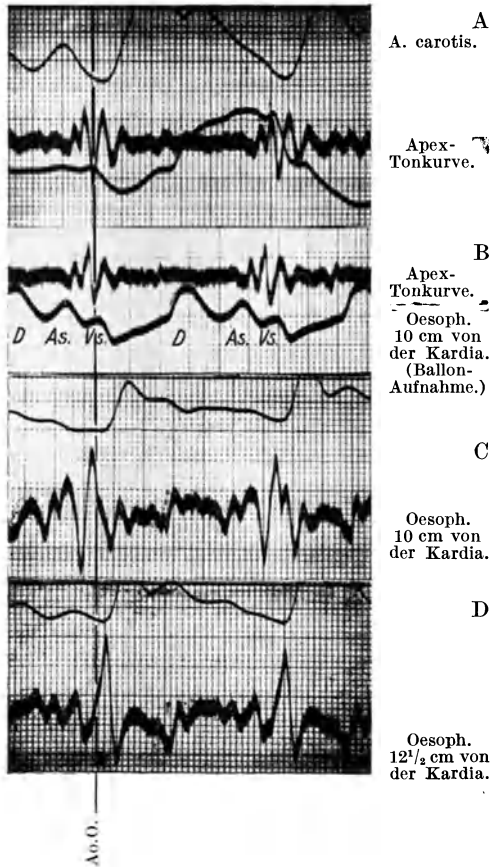
Die Erklärung dieser gesamten Senkung während der Kammeranspannung muß daher ausschließlich gesucht werden in der Form- und Stellungsveränderung der Kammer und in den dadurch verursachten Druckschwankungen in der Schlundröhre.

3. Die Austreibungszeit.

Die Grenze zwischen der Anspannungs- und Austreibungszeit der Kammer ist in meinen Kurven meist deutlich zu finden, und zwar in der Form eines Knickes oder einer Senkung (siehe Abb. 10 und 11). Dieser Knick kann so deutlich sein, daß der Eindruck eines kleinen Gipfels hervorgerufen wird. Man sieht, daß dieser Knick synchron einem kleinen Gipfel im Kardiogramme ist. Wenckebach erklärt diesen Knick im Kardiogramm mit der Annahme, daß bei Öffnung der Aortaklappen das Herz ganz kurz von der Brustwand zurückweicht. Dies stimmt mit dem von mir im Ösophagogramme gefundenen Knick überein, wenn man annimmt, daß bei Öffnung der Aortaklappen das Herz

eine leichte Torsionsbewegung macht und zwar so, daß die Kammer etwas von der Brustwand und der Vorhof etwas von der Schlundröhre sich entfernt.

In den oberhalb der Kammer aufgenommenen Ösophagogrammen schließt sich ein Gipfel dem Knick an. Diesen Gipfel führe ich auf die Ausdehnung der Aorta zurück. Zu der gleichen



Zeit sieht man auch in dem Kardio-gramm einen Gipfel. Dieser Gipfel hat seine Ursache in dem sog. „*recul ballistique*“ von Chauveau, Frédéricq u. a., d. h. während der Austreibung des Blutes aus der Kammer wird diese selbst in eine entgegengesetzte Richtung gedrängt. Diese Bewegung der Kammer müßte sich im Ösophagogramme als eine Senkung darstellen. Daß dies nicht geschieht, ist der Ausdehnung der Aorta zuzuschreiben, die einen Gipfel verursacht. Daß dieser Gipfel in der Tat auf diesen Umstand zurückzuführen ist, bestätigt die Tatsache, daß man beim Aufnehmen des Ösophagogramms unterhalb der Atrioventrikulargrenze, also in der Nähe der Kardia, wo die Aortaausdehnung keinen Einfluß mehr ausübt, auch wirklich findet, daß sich dem Knick eine Senkung anschließt. Ich verweise auf die nebenstehende Abbildung.

In Kurve 13 D sieht man deutlich den Knick, auf dessen Höhe die Austreibung beginnt (Vertikale A.O.); diesem Knick folgt ein Gipfel, der Aortagipfel. Hiergegen findet man in Abb. 13 C erst eine Kammeranspannung, die sich als eine Senkung, der ein Gipfel folgt, darstellt. (Dies findet man häufiger in den dichter bei der Kardia ge-

Abb. 13. In Kurve B ist eine gute Aufnahme des Ösophagogramms nach der alten Ballonmethode genommen, verzeichnet. In diese Kurve habe ich die alte Benennung von Rautenberg hineingetragen. Eine Kammeranspannung ist in dieser Kurve nicht zu finden, dagegen in den Kurven C und D sehr deutlich. In Kurve C, die mehr in Kardianähe aufgenommen ist, dokumentiert sich die Austreibung des Blutes in die Aorta als eine Senkung der Kurve, in Kurve D dagegen als ein Gipfel.

nommene Aufnahmen u. a. angedeutet in Abb. 11 C und 12 C). Darauf folgt der Knick, der den Beginn der Austreibung angibt, und jetzt folgt eine Senkung.

(Ich weise noch darauf hin, daß in Kurve 13 C bei dem zweiten Pulsschlag der Knick zu Beginn der Austreibungszeit sich als ein Gipfel darstellt. Auch dies weist darauf hin, daß zu Beginn der Austreibung die Kammer sich eben von der Brustwand entfernt und zwar in Richtung auf die Schlundröhre, so daß man zur Erklärung dieses Vorganges nur die obengenannte Torsionsbewegung annehmen kann.)

Zu Beginn der Austreibungszeit findet man also bei Aufnahmen, die in Nähe der Kardia gemacht wurden, eine Senkung, bei denen in Aortanähe gemachten einen Gipfel in der Kurve. Die Senkung wird durch den „recul ballistique“ der Kammer verursacht, der Gipfel durch die Aortaausdehnung. Zwischen den beiden Teilen der Schlundröhre liegt eine Strecke, auf der sich die beiden Bewegungen nahezu aufheben.

Auf den Aortagipfel erscheinen im Ösophagogramme verschiedene kleinere Erhebungen. Bei nicht zu schnellen Pulsen kann man deren drei unterscheiden (siehe Abb. 11 und 12). Form, Stelle und Größe dieser Erhebungen sind stark wechselnd. Vergleicht man in einer Serienaufnahme die Stelle der Gipfel untereinander, so sieht man, daß wohl ein Zusammenhang zwischen diesen besteht, der jedoch nicht sehr deutlich ist. Ich bezeichne diese Gipfel mit a, b und c. Der a-Gipfel ist in der Nähe der Kardia am deutlichsten (Kurve 10 B, 11 B, 12 C und D) und fehlt häufig in den höher aufgenommenen Ösophagogrammen

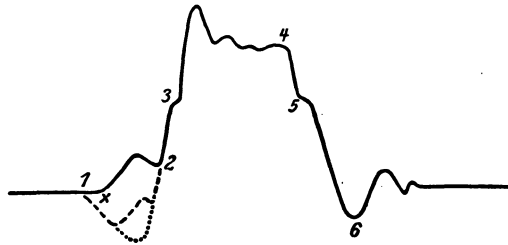


Abb. 14. Kardiogramm, schematisiert. 1-2 Vorhofsystole mit positiver oder negativer A-Zacke oder Kombination beider. 2-3 Anspannungszeit. 3. Öffnung der Semilunarklappen. 4. Ende der Systole (der aktiven Phase des Herzmuskels). 5. Schließungszacke der Semilunarklappen. 6. Ende des Zurückfallens des Herzens. Anfang der diastolischen Füllung der Ventrikel. 2-4 Dauer der Ventrikelsystole. 3-4 Austreibungsperiode. Während der Austreibungszeit findet man in diesem Schema eine wellenartige Bewegung, die zusammenfällt mit den Sekundärwellen im Ösophagogramm. (Nach Wenckebach.)

(Abb. 10 und 12). Ich führe diesen auf eine Pulsation der Aorta desc. zurück. Den b-Gipfel findet man am meisten in den höher gelegenen Aufnahmen (Abb. 10, 11 und 12), während der c-Gipfel in eine ziemlich starke Senkung, den Beginn der Aortaklappenschließung, übergeht.

Alle drei Erhebungen schreibe ich Veränderungen in der Aorta zu. Daß hiermit gleichfalls eine Verlagerung des ganzen Herzens auftreten kann, beweist das Vorkommen kleinerer Erhebungen in dem systolischen Plateau des Kardiogramms, wie sie u. a. Wenckebach in seinem Schema angegeben hat (Abb. 14).

Die Formveränderungen der Aorta werden auch auf den rechten Vorhof übertragen, so daß man sich nicht zu wundern braucht, daß die Erhebungen auch im Atriogramme Straubs zurückzufinden sind.

Auch von Benjamins sind diese Erhebungen registriert. Dieser schreibt sie jedoch einer anderen Ursache zu, nämlich den Druckerniedrigungen, die in dem Thorax auftreten, wenn eine gewisse Menge Blut aus dem Brustkorb austritt, also in der Höhe der Arteria carotis und subclavia, der Aorta desc. und der Arteriolen der interalveolaren Septen. Ich muß jedoch darauf aufmerksam machen, daß sowohl in den Kurven von Benjamins als auch in den meinigen die Erhebungen eine positive Druckschwankung in der Schlundröhre anzeigen. Schreibt man den abfallenden Schenkel der Erhebung einem Austreten

von Blut aus dem Brustkorbe zu, so ist dies nur eine halbe Erklärung, wenn auch eine originelle.

Ich habe schon früher mitgeteilt, daß W. Boekelman aus seinen eigenen Ösophagogrammen als auch aus denen von Benjamins herleitete, daß die Austreibung in die Aorta nicht anfangen könne auf der Spitze der Vorhofserhebung, sondern vorher in der aufsteigenden Linie. Meine Aufnahmen bestätigen diese Annahme.

4. Die Periode von Aortaschließung bis zur Mitralöffnung.

(Verharrungszeit).

In dieser kurzwährenden Periode hat man mit folgenden Erscheinungen Rechnung zu halten:

- a) Schließung der Aortaklappen und Sekundärwelle in der Aorta;
- b) Aortaton;
- c) Zunehmende Füllung des Vorhofes;
- d) Zurückfallen des Herzens in den Diastolestand;
- e) Öffnung der Atrioventrikularklappen.

In den Ösophagogrammen, die oberhalb der Atrioventrikulargrenze aufgenommen sind, beginnt diese Periode mit einer Senkung. Dagegen findet man eine Erhebung bei den in Kardianähe aufgenommenen Ösophagogrammen (siehe Abb. 11 B). Diese Senkung führe ich auf einen abwärts gerichteten Stoß zurück, den das ganze Herz bei der Schließung der Aortaklappen erhält. Außerdem findet hierbei vermutlich eine leichte Torsionsbewegung statt, derartig, daß die Herzspitze etwas nach rückwärts ausweicht. Nur so läßt es sich erklären, daß gleichzeitig mit der Senkung in den höher aufgenommenen Ösophagogrammen ein Gipfel in den in Kardianähe registrierten Ösophagogrammen und eine Senkung im Kardiogramm auftritt (siehe Abb. 11 und 12).

In den oberhalb der Atrioventrikulargrenze aufgenommenen Ösophagogrammen folgt der Senkung ein Gipfel. Dieser ist auf eine Reaktion der vorangehenden Bewegung zurückzuführen, außerdem noch auf ein Zurückfallen des Herzens in den Diastolestand. Gleichzeitig mit diesem Gipfel findet man im Kardiogramme eine Senkung.

Der Effekt des Aortatones ist in diesen Kurven kaum merkbar. Man sieht dagegen, daß das Vollaufen des Vorhofes manchmal gut zum Ausdruck kommt in Form einer langsam ansteigenden Linie, die in ihrem Verlauf durch die Manifestation der Aortaschließung unterbrochen wird. Diese ansteigende Linie ist klar registriert in Abb. 11 D und E, weniger klar in Abb. 10 D und E und 12 D—F. Natürlich fehlt diese Ansteigung der Kurve in den unterhalb des Vorhofes aufgenommenen Ösophagogrammen. Der höchste Punkt der Erhebung gibt den Augenblick an, in dem sich die Atrioventrikularklappen öffnen, also den Punkt D von Rautenberg.

5. Die Füllungszeit der Kammer.

Die Füllung der Kammer beginnt also bei dem Punkte D und dauert bis zum Beginn der Kammeranspannung. In dem ersten Teile dieser Periode findet die Vorhofentleerung passiv statt, d. h. das Blut strömt von dem Vorhof in

die Kammer, ohne daß von einer aktiven Vorhoftätigkeit die Rede ist. Denn während dieser Periode findet man keinen Saitenausschlag im Elektrokardiogramm. Dagegen sieht man in einigen meiner Kurven im Kardiogramm einen Gipfel. Sehr deutlich erscheint dieser in Abb. 12 B in der Höhe der G-Linie. Dieser Gipfel fällt zusammen mit einem Knick im Ösophagogramm. In Abb. 10 A findet man diese Erscheinung nicht so deutlich, sondern in dieser Serienaufnahme findet man wohl den Knick, und verschiedentlich selbst einen Gipfel im Ösophagogramme (Abb. 10 C), der am markantesten ist in den in Kardianahe aufgenommenen Kurven. Dieser Knick im Ösophagogramme tritt nicht konstant bei allen Untersuchungen auf, ebenso wenig wie der Gipfel im Kardiogramme. Für die Erklärung dieses Gipfels im Kardiogramm und des gleichzeitigen Knickes im Ösophagogramm kommen nur passive Vorgänge in Frage, da beide kurz vor die aktive Vorhoftätigkeit und in die Ruheperiode des Elektrokardiogramms fallen. Diese Erscheinung läßt einen sofort an den dritten Ton von Gibson - Einthoven denken. Nach Gibson entsteht dieser dritte Ton durch das zeitweise Schließen der Atrioventrikularklappen während der Kammerfüllung bei hohem Druck im Adersystem und beim schnellen Einströmen des Blutes. Benjamins glaubt diesen Ton mit Hilfe der Oesophagussonde hören zu können als ein schwaches diastolisches Geräusch, das am besten in einer Entfernung von 38 cm von der Zahnreihe ab wahrnehmbar ist. Er glaubt daher, daß das Geräusch in der Kammer entsteht und folgt der Auffassung von Gibson. Dagegen berechnete Einthoven, daß der dritte Ton 0,13 Sek. nach dem Beginn des zweiten Tones auftritt, und daß der dritte an der Herzspitze hörbare Ton deshalb doch noch von den Nachschwankungen des zweiten Aortatones abhängig sein kann.

Nun ist in der Literatur über den Venenpuls ein Gipfel beschrieben, der genau in dem Moment des dritten Tones auftritt. Dieser Gipfel ist unter dem Namen „h“-Gipfel (Hirschfelder), „d“-Gipfel (Wenckebach), „O“-Gipfel (Ewing) bekannt. Wenckebach betrachtet diesen Gipfel im Venenpuls als eine Rückwirkung der Abflußhemmung; dies stimmt mit der Erklärung von Gibson betreffs der Entstehung des dritten Tones überein.

Wenn ich aus meinen Kurven berechne, wieviel Zeit nach Beginn des zweiten Tones der Gipfel im Kardiogramm und der Knick im Ösophagogramm auftreten, so erhellt sich, daß dies bei den verschiedenen Personen schwankt zwischen 0,13 und 0,16 Sekunden. In Abb. 12 findet man z. B. einen Zeitunterschied von 0,16 Sekunden. Diese Zeit ist zu lang, als daß der Ton noch auf Nachschwankungen des zweiten Aortatones zurückzuführen wäre. Ich schließe mich daher eher der Ansicht von Gibson, Benjamins und Wenckebach an.

Nun findet man den Gipfel am deutlichsten im Ösophagogramme in Kammerhöhe, während man oberhalb der Atrioventrikulargrenze nur einen Knick findet. Im Kardiogramm findet man einen Gipfel, der eher auf eine Herzbewegung als auf eine Tonschwankung schließen läßt. Man kann hieraus folgern: erstens, daß kurz nach Beginn der Diastole (D) die Kammer passiv ausgedehnt wird; dies erklärt den Gipfel im Kardiogramm und in den kardialen Ösophagogrammen; zweitens, daß hierbei die Atrioventrikularklappen zeitweise nach oben gedrängt werden, wodurch eine Abflußhemmung auftritt; dies erklärt den dritten Ton, den Knick in den höher aufgenommenen Ösophagogrammen, eventuell auch den Gipfel im Venenpuls.

In der zweiten Periode der Kammerfüllung findet die aktive Vorhofftätigkeit statt. Diese habe ich bereits oben besprochen. Nachfolgend gebe ich ein Schema eines normalen, oberhalb der Atrioventrikulargrenze aufgenommenen Ösophagogrammes, in dem die wesentlichsten Tatsachen angeführt sind, an:

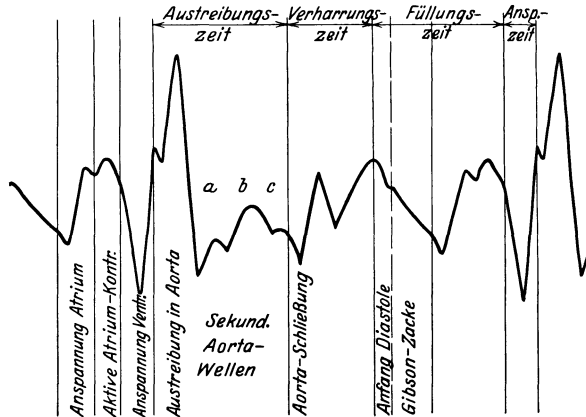


Abb. 15. Schematische Darstellung eines oberhalb der Atrioventrikulargrenze aufgenommenen Ösophagogramms.

Ich muß nochmals darauf hinweisen, daß die aktive Vorhofkontraktion noch länger dauern kann bis in die Anspannungszeit der Kammer, aber dies ist in meinen Kurven nicht zu lesen.

Ösophagoskopische Aufnahme.

Der größte Vorteil der Methode, mit der ich meine Ösophagogramme aufgenommen habe, ist der, daß vor allem die abrupten Bewegungen recht deutlich hervortreten. Diese Ösophagogramme sind insofern Superpositionskurven, als nicht die Änderungen eines bestimmten Herzteiles registriert werden, sondern alle Pulsationen, die Druckänderungen in der Schlundröhre hervorrufen. Anfänglich glaubte ich, daß die schnelleren Bewegungen auf die Herztöne zurückzuführen seien. Daß dieses jedoch nicht der Fall war, wurde mir bald klar aus einer Tonkurve, die ich mit einer geschlossenen, gefensternten Sonde aufnehmen konnte. Die Herztöne veranlassen viel schnellere Schwingungen. Diese werden jedoch gedämpft durch die enge Sonde, die ich für meine Aufnahmen benutzte. Darum benutzte ich die Gelegenheit bei einem Patienten, bei dem eine ösophagoskopische Untersuchung stattfinden mußte, auch zur Aufnahme eines Ösophagogrammes. Zu diesem Zweck wurde das Ösophagoskop mit dem Mikrophon verbunden vermittelt eines sehr weiten Schlauches. Nachstehende Abbildung zeigt einen Teil der Aufnahme, genommen in einer Entfernung von 30 cm von der Zahnreihe.

Ich füge noch gleich hinzu, daß es mir bei zwei weiteren Patienten nicht glückte, eine dergleiche Superpositionskurve zu erhalten. Vielleicht hängt dies zusammen mit dem mehr oder weniger guten Schluß der Schlundröhre.

Der erste Eindruck meiner Kurve ist der völliger Unlesbarkeit, soviel Gipfel und Senkungen sind auf dieser angeführt. Nach der Analyse der einfacheren Kurven ist es jedoch auch möglich, diese Kurve zu entziffern.

Die Vorhofkontraktion weist sich aus in der Gestalt eines Doppelgipfels, dem ein einfacher Gipfel oder Knick vorausgeht. Ich zeigte, daß in diesem Moment die Anspannung des Vorhofes beginnt. Die Anspannung der Kammer beginnt mit einem Gipfel; diesen habe ich in den einfacheren Aufnahmen nicht gefunden. Diesen Gipfel führe ich zurück entweder auf die Druckerhöhung, die bis in den Vorhof hinein verspürbar ist im Beginn der Kammeranspannung, oder auf einen Stoß des Blutes gegen die Atrioventrikularklappen, wodurch diese in die Richtung des Vorhofes gedrängt werden. Diese abrupte Bewegung wird durch die enge Sonde nicht registriert, jedoch wohl mit Hilfe des weiten Ösophagoskopes. Erst diesem Gipfel folgt die Senkung der Kammeranspannung. Die ganze Anspannungszeit dauert bis an den Knick in der ansteigenden Linie, der auch hier konstant vorhanden ist.



Abb. 16. Ösophagoskopische Aufnahme von Ösophagogramm und Herztönen (Superpositionskurve). (Erklärung im Text.)

Noch ein Wort über den Gipfel zu Beginn der Kammeranspannung. Ein Vergleich mit anderen Kurven läßt die Berechnung zu, daß dieser Gipfel zusammenfällt mit der R-Zacke im Elektrokardiogramm. Betrachtet man dann die von Lewis registrierten Tonkurven, so sieht man, daß auf der Höhe von R in der Tonkurve von Lewis ein Gipfel registriert ist, der von Lewis selbst zu dem Herzton gerechnet wird, von Weitz dagegen einer Bewegung des Herzens zugeschrieben wird. Weitz achtet diesen Gipfel identisch mit dem tonlosen Teil der Anspannung des Kardiogrammes, also mit dem sogenannten Vorsegment von Battaerd, Heß und Kanner.

Ich muß zugeben, daß meine Kurve nicht mit Sicherheit angibt, ob ich diesen Gipfel als eine Tonschwingung oder als eine Herzmuskelbewegung deuten muß. Weil jedoch der Gipfel in den allerersten Beginn der Anspannungszeit fällt, so glaube ich die letztere Auffassung für richtig halten zu müssen.

Nach der Kammeranspannung folgen in meiner Kurve einige große schnelle Schwankungen, die die Superposition des ersten Herztones auf der Austreibungskurve sind. Die sekundären Aortawellen sind nur schwach angedeutet und werden von den Schwankungen des zweiten Aortatones unterbrochen.

Der Beginn der Diastole (D) fällt ungefähr 0,7—0,8 Sekunden nach Beginn des zweiten Tones. Den darauffolgenden Knick oder Gipfel findet man auch in den einfacheren Kurven. Ich schreibe diesen dem Stoß zu, der durch das Einströmen des Blutes in die Kammer entsteht. Bei dieser schnellen Herzstätigkeit (136 pro Minute) kann es einen nicht wundernehmen, daß dieser Knick

viel eher als gewöhnlich kommt, nämlich 0,9 Sekunden nach dem Beginn des zweiten Tones.

Aus dieser komplizierten Kurve kann man leicht die einfachere rekonstruieren durch Elimination der Herztöne. Diese Kurve zeigt wohl deutlich, daß das einfache Ösophagogramm sehr wenig durch die Herztöne beeinträchtigt wird.

Einige besondere Tatsachen.

In Abbildung 13A und B findet man auch das Ösophagogramm mit Hilfe der alten Ballonmethode registriert. Abb. 13B ist am deutlichsten. Ein Vergleich dieses Ösophagogrammes mit Abb. 13C und D zeigt, daß die Anspannung des Vorhofes ebensowenig wie die Kammeranspannung bei den nach der alten Methode genommenen Kurven zum Ausdruck kommt. Der Fußpunkt der Vs-Erhebung stimmt überein mit der Senkung der Kammeranspannung. Auch die Stelle, an der die Austreibung beginnt, ist in dieser Kurve nicht ersichtlich. Ich habe jedoch auch Kurven bei diesem Patienten aufgenommen, in denen dies wohl möglich ist, nämlich die Kurven, in welchen Vs einen Doppelgipfel bildet. In diesen Kurven beginnt die Austreibung nach der ersten Erhebung von Vs.

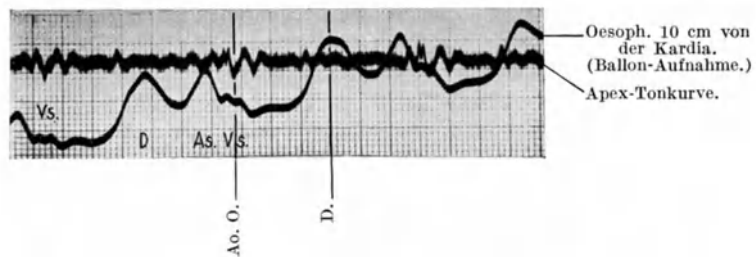


Abb. 17. Ösophagogramm, aufgenommen mit der Ballonmethode. Der Vs-Gipfel stellt ein Doppelgipfel dar und nun ist der Beginn der Austreibungszeit wohl anzugeben.

Der Augenblick der Aortaklappenschließung stimmt überein mit dem Fußpunkte der D-Erhebung, aber nicht ganz genau. Der ansteigende Schenkel dieser Erhebung ist teils durch das Vollaufen des Vorhofes, teils durch das Zurückfallen des Herzens in den Diastolestand bedingt. Der Punkt D ist in diesen Kurven immer gut markiert.

Man muß beim Vergleich der Kurven 13B und C auf den Zeitunterschied achten, der bei dem Registrieren infolge der verschiedenen Aufnahmemethoden entsteht. Dieser beträgt in meinen Kurven ungefähr $\frac{1}{100}$ Sekunde, d. h. die mit Hilfe der Ballonmethode aufgenommene Kurve liegt $\frac{1}{100}$ Sekunde später als die mit der anderen Methode gemachte.

Noch ein Wort über mein Kardiogramm. Alle Kurven wurden aufgenommen an der Stelle, an welcher der Spitzenstoß am deutlichsten fühlbar ist. In meinen Aufnahmen findet man die Töne und das Kardiogramm wieder. Es sind also Superpositionskurven. Diese Methode habe ich ausgewählt, weil ich damit dieselbe Registrieremethode erhielt wie beim Ösophagogramme, so daß ich eine Zeitdifferenz nicht in Rechnung zu bringen brauchte.

An dem ersten Tone unterscheidet man meist ein Vorsegment, das aus einem oder zwei Gipfeln von geringer Amplitude besteht, sodann die Hauptschwankungen und schließlich ein Nachsegment. Der Beginn des Vorsegmentes fällt mit der R-Zacke im Elektrokardiogramm zusammen, wie von Lewis registriert ist. Lewis faßt dieses Segment als einen Teil des ersten Tones selbst auf. Eine andere Auffassung sagt, daß das Vorsegment abhängig von der Herzbewegung während der Anspannungszeit sei (Weitz), und schließlich besteht noch eine dritte Meinung, die das Vorsegment der Vorhofkontraktion zuschreibt (Benatt). Diese letzte Auffassung ist meines Erachtens völlig falsch, wenn man die Stelle dieses Segmentes mit dem Elektrokardiogramm vergleichend betrachtet. Zunächst war ich der Auffassung, daß das Ösophagogramm dafür sprach, daß das Vorsegment von der Kammeranspannung abhängig sei. Die Senkung im Ösophagogramm stimmt gut mit dem Gipfel im Kardiogramm überein. Nun findet man aber in meiner ösophagoskopischen Aufnahme im allerersten Beginn der Anspannungszeit einen Gipfel. Persönlich bin ich der Meinung, daß auch dieser noch der Kammeranspannung zuzuschreiben ist. Ich kann jedoch nicht mit absoluter Sicherheit beweisen, daß man es nicht mit einer Tonschwingung zu tun hat. Nur die Tatsache, daß die Anspannung bereits mit einem Gipfel beginnt, läßt mich zu der Auffassung neigen, daß es sich bei diesem Gipfel nicht um eine Tonschwingung handelt. Dies steht mit der Frage in Zusammenhang, wodurch der erste Herzton verursacht wird. Teilt man die Auffassung Geigels, daß der erste Ton ein Muskelton ist, so kann der Gipfel im Ösophagogramm noch ein Ausdruck dieses Tones sein. Ist man dagegen der Auffassung, daß der Ton durch Anspannung der Klappensegel entstände, so ist es schon schwieriger, da dann ja die Kammeranspannung vorausgehen muß. Meine Kurve bringt in dieser Streitfrage keine Entscheidung. Für die Auslegung des Ösophagogrammes ist diese Frage außerdem von untergeordneter Bedeutung.

Meine Ösophagogramme sind außerordentlich gut geeignet, um die verschiedenen Perioden der Herztätigkeit hinsichtlich ihrer Zeitdauer zu bestimmen. Ich führe hier nur die Werte an, die ich bei normalen Herzen gefunden habe.

Die Anspannungszeit des Vorhofes ist ziemlich konstant, wechselnd von 0,06—0,08 Sekunden. Nur bei sehr schneller Herztätigkeit ist sie etwas kürzer, nämlich 0,05 Sekunden.

Die Kontraktionszeit des Vorhofes ist in meinen Kurven nicht zu bestimmen, weil die Kammeranspannung die Vorhofkurve stört.

Die Anspannungszeit der Kammer wechselt von 0,06—0,08 Sekunden. Ein Verhältnis zwischen Anspannungszeit und Pulszahl besteht nicht.

Die Austreibungszeit der Kammer ist stark wechselnd, nämlich von 0,16 bis 0,265 Sekunden. Die kürzeste Austreibungszeit fand ich bei der höchsten Pulszahl, bei der niedrigsten die längste.

Die Verharrungszeit der Kammer zeigt größere Schwankungen als ich erwartet hatte, nämlich von 0,085—0,165 Sekunden. Es ist wohl ein Hinweis dafür vorhanden, daß bei schnellerem Puls die Verharrungszeit kürzer ist.

Die Füllungszeit der Kammer bleibt innerhalb einer Zeit von 0,15—0,26 Sekunden. Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß bei schnellerem Puls die Füllungszeit kürzer ist.

Weitz berechnete ebenfalls aus seinen Kardiogrammen die Zeitdauer der obengenannten Perioden. Er fand in normalen Fällen folgende Variationen:

Anspannungszeit der Kammer	von 0,045 bis 0,085 Sek.
Austreibungszeit der Kammer	von 0,185 bis 0,315 Sek.
Entspannungszeit der Kammer	von 0,09 bis 0,15 Sek.
Füllungszeit der Kammer	von 0,05 Sek. ab.

Im allgemeinen stimmen diese Zahlen sehr gut mit den meinigen überein, nur daß ich in der Entspannungszeit (Verharrungszeit) etwas größere Variationen finde (0,085—0,165 Sekunden).

Benjamins fand eine wesentlich kürzere Anspannungszeit, nämlich 0,02—0,037 Sekunden und eine Entspannungszeit von 0,040—0,057 Sekunden bei der gleichen Person. Wenn ich jedoch aus Abb. 11 in der Arbeit von Benjamins (aus der Mikrophonaufnahme) die Werte der verschiedenen Perioden nach meiner Deutung der Kurve berechne, so finde ich:

Anspannungszeit des Vorhofes	0,055 Sek.
Anspannungszeit der Kammer	0,075 Sek.
Austreibungszeit	0,26 Sek.
Entspannungszeit	0,08 Sek.
Füllungszeit	0,22 Sek.

Diese Werte sind nicht stark von den von Weitz und mir berechneten abweichend. In dieser Kurve Benjamins berechne ich die Entspannungszeit vom Beginn des zweiten Tones ab bis zur Öffnung der Atrioventrikularklappen (Punkt D). Außerdem muß man doch tatsächlich in der Kurve von Benjamins eine Verspätung des Ösophagogrammes von minimal 0,03 Sekunden in Rechnung stellen, wenn meine Deutung richtig sein soll. Diese Verspätung suche ich in dem Phonendoskop, welches Benjamins zwischen Oesophagussonde und Mikrophon einschaltete, und das ich bei meinen eigenen Aufnahmen nicht benutzte.

Rautenberg versuchte in seinen Kurven die Entspannungszeit gleichfalls zu berechnen, indem er den Aortaton mitregistrierte. Er benutzte dazu die Methode von Martius, die aber nur sehr zweifelhafte Resultate gibt. Auf diese Art fand er eine Entspannungszeit von 0,037 bis 0,042 Sekunden.

Die Kurve des rechten Vorhofes, von Straub aufgenommen, zeigt eine Entspannungszeit von 0,13 Sekunden, was mit dem von Weitz und mir gefundenem Werte übereinstimmt.

Auslegung der Literatur.

Die Deutung, die die verschiedenen Autoren ihrem Ösophagogramme gaben, ist schon bei den einfacheren Kurven sehr verschieden. Ich will versuchen, diese Aufnahmen eingehender nach meiner Auffassung zu analysieren und will untersuchen, ob in diesen Kurven die Perioden in der Herztätigkeit, die ich oben besprochen habe, zurück zu finden sind.

Minkowski hat das in Abb. 1 abgebildete Ösophagogramm in einer Entfernung von 32 bis 35 cm von der Zahnreihe aufgenommen. In dieser Kurve ist nur die Stelle der Herztöne angegeben; wie diese aufgenommen wurden, finde ich nicht angegeben. Nun muß ich zunächst einmal darauf hinweisen, daß eine Lokalisation von der Zahnreihe aus nicht genau ist. Es ist besser, erst die Lage der Kardial festzustellen und von dieser aus die Sonde langsam

zurückzuziehen. Falls die Tonbestimmung richtig ist, stimmt der Punkt a in der Kurve Minkowskis überein mit der Senkung während der Anspannungszeit in meinen Kurven; der Beginn der Anspannung muß also früher liegen. Ich kann diese Kurve am besten deuten, wenn ich annehme, daß es sich hier um ein negatives Bild handelt. Dann beginnt bei e die Anspannung des Vorhofes, kurz vor a beginnt die aktive Vorhofkontraktion und diese geht irgendwo in der Linie a—b über in die Anspannung der Kammer. Diese letztere dauert dann an bis zu dem schwachen Knick, der noch gerade in dem abfallenden Schenkel des b-Gipfels sichtbar ist. Bei diesem Knick beginnt ungefähr die Austreibung. In der Höhe von d beginnt die Kammerdiastole. Die Verharrungszeit ist nicht deutlich markiert. Diese Deutung gilt nur dann, wenn die Stellung der Töne richtig angegeben ist. Rautenberg gibt eine andere Erklärung der Kurve Minkowskis, ebenso Benjamins. Diese Erklärung geht von der Annahme aus, daß die Vorhofkontraktion sich als ein Gipfel darstellt. Ich habe aber bereits mitgeteilt, daß spätere Untersuchungen, unter anderen die von

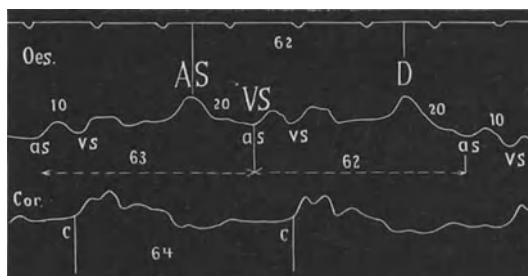


Abb. 18. Ösophagogramm gleichzeitig mit Kardiogramm, aufgenommen von Janowski. Die großen Buchstaben entsprechen der Erklärung der Kurve nach Frédéricq-Minkowski, die kleinen Buchstaben der Erklärung nach Rautenberg. AS Atriumsystole. VS Ventrikelsystole. D vermutlicher Anfang der richtigen Diastole nach Rautenberg.

Clerc, sowie die von mir, gezeigt haben, daß dies keineswegs immer der Fall zu sein braucht.

Janowski schließt sich Minkowski an und gibt eine andere Deutung der Kurven Rautenbergs. Er ist der Auffassung, daß in den Kurven Rautenbergs (s. u. a. Abb. 2) die Kammersystole dort beginnt, wo Rautenberg die Vorhofkontraktion beginnen läßt. Ich lasse hier eine Kurve Janowskis folgen (Abb. 18), in der er die Deutung von Frédéricq-Minkowski und die von Rautenberg angegeben hat. Diese Kurve eignet sich besonders gut zur Angabe meiner eigenen Erklärung.

Abgesehen von der Anspannungszeit des Vorhofes stimme ich mit Rautenberg überein, daß die Vorhofkontraktion beginnt an dem Punkte, an dem in der Kurve das kleine as angegeben ist. Die Vorhofkontraktion bei AS beginnen zu lassen, stimmt in keinerlei Weise mit dem Kardiogramm überein. Die Anspannungszeit der Kammer dauert von dem Knick des abfallenden Schenkels des as-Gipfels ab bis an das Plateau der vs-Erhebung, d. h. im Kardiogramm bis an den Knick in dem Plateau dieser Kurve (annähernd). Die Schließung der Semilunarklappen beginnt auf der Höhe der Steigung vor D, die Öffnung der Atrioventrikularklappen in der Höhe von D. Diese Erklärung stimmt mit

dem Kardiogramm, von Wenckebach angegeben, überein, wenn man annimmt, daß in dem hier abgebildeten Kardiogramm die Anspannungszeit bis zur ersten Senkung dauert. Berechnet man in diesem Falle die Dauer der Anspannungszeit, so beträgt diese 0,08 Sekunden, was mit dem von mir gefundenen Wert gut übereinstimmt. Auch die Stelle, an welcher die Aortaklappen sich schließen, ist in diesem Kardiogramm sehr gut markiert; sie stimmt überein mit dem Anfang der steilen Erhebung vor D (s. meine Abb. 3).

Der Tonkurve, die Janowski in einem anderen Falle (Abb. 30 seines Werkes) gibt und die nach der Methode Martius aufgenommen wurde, messe ich keine Bedeutung bei.

Was die Kurve Rautenbergs betrifft (Abb. 2), bin ich der Auffassung, daß die Atriumsstole ungefähr dort beginnt, wo der Pfeil steht, daß in der abfallenden Linie von *as* die Anspannungszeit der Kammer beginnt, und daß diese wahrscheinlich bis zu *m* dauert. Erst von *m* ab beginnt die Austreibungszeit. Rautenberg macht selbst bereits darauf aufmerksam, daß keine feste Beziehung zwischen dem Vs-Gipfel im Ösophagogramme einerseits und dem Kardiogramme andererseits in den verschiedenen Kurven besteht. Dies resultiert aus dem Umstande, daß Rautenberg die Anspannungszeit der Kammer übersieht. Rautenberg fand nämlich, daß die Ansteigung des Vs-Gipfels meist etwas früher kommt als der Beginn des Herzstoßes. Ich habe gezeigt, daß der Beginn dieser Ansteigung noch von der Kammeranspannung abhängig ist. Das in Abb. 2 abgebildete Ösophagogramm von Rautenberg ist ziemlich niedrig aufgenommen, nämlich in 5 cm Entfernung von der Kardialia, so daß man sich nicht darüber zu wundern braucht, daß die Austreibung beginnt in dem absteigenden Schenkel des Vs-Gipfels. Ich zeigte jedoch bereits selbst auch, daß dies oft bei den niedrig aufgenommenen Ösophagogrammen der Fall ist (s. Abb. 13).

Die von Young und Hewlett gemachte Serienaufnahme habe ich in Abb. 3 reproduziert. Aus ihrer Schilderung glaube ich feststellen zu können, daß die Aufnahme in liegender Haltung der untersuchten Person gemacht wurde. Die erhaltenen Kurven wurden einfach untereinander gestellt, ohne daß sie auf die Zeitdauer der verschiedenen Pulsschläge achteten. Hierdurch wurde die Möglichkeit von Fehlern vergrößert. Außerdem erhält man bei liegender Haltung des Patienten andere Ösophagogramme als bei der gewöhnlich angewandten Haltung, nämlich bei der sitzenden. Nach meiner Ansicht sind alle Kurven negative Aufnahmen. Ist dieses der Fall, so gehe ich mit den Autoren hinsichtlich der Anspannungszeit, die sie durch Linie II und III begrenzt lassen (s. Abb. 3) einig.

In der abgebildeten Kurve von Edens (Abb. 4) sieht man, daß die Herztöne nicht genau mit dem Beginn des Vs-Gipfels zusammen fallen, sondern früher beginnen, wenigstens wenn man den ersten kleinen Gipfel, der vermutlich auf einen mechanischen Effekt zurückzuführen ist, mit in Rechnung bringt. Hieraus würde folgen, daß die Kammeraktivität eher beginnt als der Vs-Gipfel Edens, was mit meinen Kurven übereinstimmt. Viel deutlicher kommt in den beiden folgenden Kurven von Edens zum Ausdruck, daß die Kammeranspannung in einem anderen Moment beginnt, als Edens selbst annimmt.

In Abb. 19 findet man dargestellt: Venenpuls, Ösophagogramm und Arteria carotis. Das Ösophagogramm wurde bei einem liegenden Patienten aufgenommen. In Abb. 20 (Kontrolle) sind dagegen Venenpuls und Ösophagogramm bei sitzender Haltung des Patienten aufgenommen. Nun weist Edens darauf hin, daß in der ersten Kurve der Abstand vom Beginn des Vs-Gipfels im Ösophagogramme bis zu V_k im Venenpuls kürzer ist als in der zweiten Aufnahme. Die Zeitspanne V_s—V_k beträgt in der ersten Kurve nur 0,05 Sekunden, während der normale Wert 0,11—0,13 Sekunden ist. Daher glaubt Edens, daß nur die zweite Aufnahme richtig sei. Wie dagegen die erste erklärt werden soll, gibt Edens nicht an. Wendet man jedoch meine Auslegungen des Ösophagogramms auf die Kurven von Edens an, so kommt man zu anderen Resultaten:

In Abb. 19 ist der Beginn von *as* nach meiner Auffassung gut angegeben (eine Anspannungszeit des Vorhofes ist nicht abzulesen). V_s hingegen beginnt

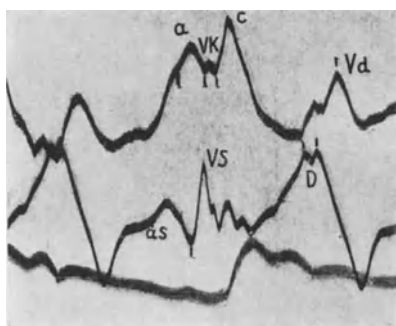


Abb. 19. Venenpuls, Ösophagogramm und Carotispuls, aufgenommen bei einem liegenden Patienten. (Nach Edens.)

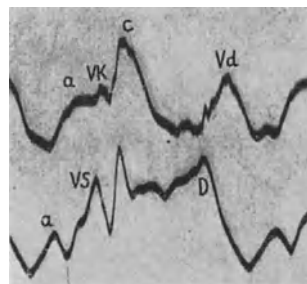


Abb. 20. Venenpuls und Ösophagogramm, aufgenommen bei sitzender Haltung desselben Patienten. (Kontrolle.) (Nach Edens.)
Weitere Erklärung im Text.

nicht an dem tiefsten Punkte der Senkung, sondern vorher an dem Knick in dem absteigenden Schenkel von *as*. Dies ist der Moment des Beginnes der Kammeranspannung. Die Anspannung dauert bis zu dem Knick in der absteigenden Linie von V_s. In diesem Augenblick fängt die Austreibungszeit an.

In Abb. 20 hat man es mit einem negativen Ösophagogramme zu tun, wahrscheinlich durch die veränderte Haltung des Patienten. Die Vorhofkontraktion stellt sich als eine Senkung, die beginnt in der Höhe von *a* in der Kurve, dar. An dem Knick in dem aufsteigenden Schenkel des V_s-Gipfels beginnt die Kammeranspannung. Diese dauert bis zu dem noch eben sichtbaren Knick in dem absteigenden Schenkel, wo die Austreibungszeit beginnt.

Berechnet man nun mit Hilfe dieser Deutung den Abstand vom Beginn der Vorhofkontraktion im Ösophagogramme bis zu der *c*-Erhebung im Venenpuls, so findet man in beiden Kurven den gleichen Wert. Dasselbe ist der Fall für den Abstand: Beginn Kammeranspannung im Ösophagogramme bis zur *c*-Erhebung im Venenpulse. Hieraus ergibt sich also, daß beide Kurven richtig sind, und daß meine Erklärung hinsichtlich der Kammeranspannung übereinstimmt mit den Tatsachen, die auf keine andere Weise gedeutet werden können.

Diese Kurven von Edens sind eine außerordentliche Stütze für meine Auffassung.

Ich muß hier noch darauf hinweisen, daß in vielen Kurven der Übergang der Vorhofkontraktion in die Kammeranspannung weniger deutlich, ja manchmal überhaupt nicht zu finden ist, wie in der Kurve von Edens, abgebildet in Abb. 4. Dies ist wohl der Grund, weshalb kein Autor auf diese Deutung gekommen ist.

Eine andere Schwierigkeit, auf die Edens stößt, ist die Verharrungszeit. Daß diese in seinen Kurven nicht abzulesen ist, ist kein Beweis dafür, daß sie nicht besteht. In meinen eigenen Kurven stoße ich gleichfalls auf diese Schwierigkeit und ich gebe Edens darin Recht, daß manchmal die Bestimmung der Verharrungszeit ziemlich willkürlich ist. Aus der abgebildeten Kurve von Edens (Abb. 4) geht sehr gut hervor, daß der Beginn des zweiten Tones ein gutes Ende vor der D-Erhebung fällt, was meines Erachtens schon beweist,

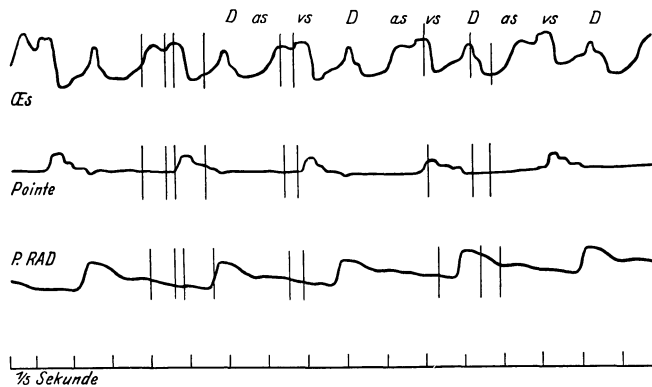


Abb. 21. Aufnahme nach Clerc und Esmein. Obere Kurve: Ösophagogramm, aufgenommen in 34 cm Entfernung von der Zahnreihe; mittlere Kurve: Spitzenstoß; untere Kurve: Radialis puls.

daß eine Verharrungszeit existiert. Der zweite Ton in der Kurve von Edens ist der D-Erhebung superponiert.

Für die Kurven von Clerc und Esmein gilt das gleiche, was ich zu den Kurven von Rautenberg zu bemerken hatte. Die Kammeranspannung dauert bis zu dem Plateau des Vs-Gipfels. Vergleicht man diesen Moment mit dem Kardiogramm (s. Abb. 21), so erhellt, daß dies mit der Deutung des Kardiogrammes von Wenckebach übereinstimmt.

Ich teile die Auffassung der Autoren, daß die Vorhofkontraktion sich sowohl als Gipfel als auch als Senkung darstellen kann.

Die Kurven von Benjamins habe ich schon früher besprochen. Meine Deutung ist in verschiedenen Punkten abweichend. So meine ich, daß die Anspannungszeit der Kammer früher beginnt als Benjamins angibt. Die Sekundärwellen in der Austreibungszeit führe ich nicht zurück auf eine Erhöhung der Negativität in der Schlundröhre, die eine Folge des Austrittes einer bestimmten Menge Blutes aus der Thorax ist, sondern auf Bewegungen der Aorta selbst.

In den Ösophagogrammen, die Weitz mit der Herztonekapsel aufgenommen hat, findet man die Herztöne sehr gut angegeben (s. Abb. 6). Betrachtet man

diese Kurven näher, so findet man die Vorhofsystole als einen Gipfel angegeben, die Kammeranspannung aber gleichfalls. Die Kurve zeigt die meiste Übereinstimmung mit meiner Kurve, die ich mit dem Ösophagoskop aufgenommen habe. Auch in dieser Kurve findet man erst eine Erhebung während der Anspannungszeit und erst nach dieser die Senkung. Diese letztere fehlt jedoch in den Kurven von Weitz, ebenso wie der Gipfel der Austreibungszeit fehlt oder nur eben angedeutet ist. Dieser Unterschied in der Form der Kurven ist auf die Methode der Aufnahmen zurückzuführen. Mit meiner offenen Sonde registriere ich nicht nur die Volumänderung des Vorhofes, sondern auch die Bewegungen der Aorta und der Kammer. Dasselbe erhält man auch, wenn man einen aufgeblasenen Ballon als Aufnahmeapparat benutzt. Man erhält es jedoch nicht, wenn man zur Aufnahme eine geschlossene Sonde mit seitlichem

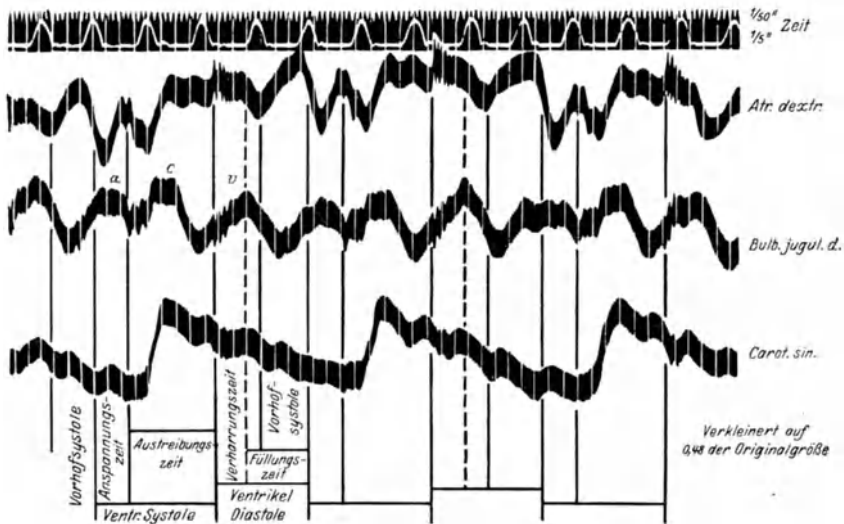


Abb. 22. Diese Abbildung stellt dieselben Kurven dar, die auch in Abb. 7 reproduziert sind (nach Straub). Jetzt jedoch ist meine eigene Deutung in die Abbildung eingetragen. Man vergleiche diese mit der Deutung Straubs.

Fenster, das unmittelbar gegen die Vorhofwand anzuliegen kommt, gebraucht. Dies tat Weitz. Die Kurve von Weitz ist also ein reines Atriogramm und sie zeigt große Ähnlichkeit mit der von Weber aufgenommenen Druckkurve des Vorhofes.

Weber fand in der Druckkurve des Vorhofes eine systolische Senkung, die nahezu verschwindet, wenn die Kurve bei geöffneten Pleurahöhlen aufgenommen wurde. Nach Weber entsteht daher diese Senkung durch Druckschwankungen im Brustkorb, wenn Blut austritt. Weber vergißt aber, daß diese systolische Senkung wesentlich früher auftritt als der Fußpunkt der Arteria carotis in seiner Kurve, also bevor Blut den Thorax verläßt. Diese Senkung achte ich hinsichtlich des Beginnes abhängig von der Kammeranspannung und der dabei auftretenden Bewegung des Vorhofes, durch die in dem Vorhofe eine Druckerniedrigung auftreten kann (dies nach vorangehender kurzdauernder Druckerhöhung beim Schließen der Atrioventrikularklappen).

Die interessante Aufnahme des rechten Vorhofes von Straub (s. Abb. 7) wird von mir auch anders gedeutet. Nach meiner Auffassung äußert sich die Vorhofkontraktion auch hier in der Form eines Gipfels; der a-Gipfel im Venenpuls beginnt etwas früher als Straub ihn angibt. Wenn man dann den Zeitunterschied zwischen As im Ösophagogramme und dem a-Gipfel im Venenpuls berechnet, findet man ungefähr 0,06 Sek., was mit den Angaben von Rautenberg übereinstimmt. Die Anspannungszeit der Kammer fällt in die Senkung nach dem Vorhofgipfel und ist in der Kurve nicht deutlich abzulesen. Die Austreibungszeit beginnt dort, wo Straub die Anspannungszeit beginnen läßt, also ungefähr 0,09 Sekunden vor der Arteria carotis. Damit erübrigt sich auch die unverständliche Erklärung Straubs hinsichtlich des früher Kommens der Arteria carotis bezüglich der Austreibungszeit. Was Straub über die Verharrungszeit ausführt, kann ich beistimmen. Ich gebe in der obenstehenden Abbildung (Abb. 22) nochmals die Kurve von Straub wieder, indem ich meine Deutung hineinschreibe. Die vertikalen Linien in der Abbildung geben die Einteilung des Atriogrammes, nicht des Venenpulses.

Schlußfolgerungen.

Wenn ich versuche, meine obigen Ausführungen in einigen wenigen Sätzen zusammenzufassen, so kann ich dies allein tun, indem ich individuelle Unterschiede beiseite lasse und nur die gemeinsamen Hauptzüge anführe.

a) Die Vorhofkontraktion stellt sich in der Kurve gewöhnlich als ein Gipfel dar, manchmal als eine Senkung. Dies ist von der Stelle in der Schlundröhre, von welcher aus die Aufnahme gemacht wird, abhängig.

b) Man muß in Rechnung stellen, daß es eine Anspannungszeit des Vorhofes gibt. Diese Anspannung ist nur unter bedingten Umständen vorhanden und im Ösophagogramme aufzufinden.

c) Die Anspannung der Kammer stellt sich gewöhnlich als eine Senkung dar, die teilweise zusammenfällt mit der abflauenden Vorhofkontraktion.

d) Der Gipfel, der nach der Kammeranspannung beginnt, ist bedingt durch das Austreiben des Blutes in die Aorta und nicht durch die Kammerystole selbst. Dies ist an Hand der Literatur über das Ösophagogramm ausführlicher erörtert.

e) Die Sekundarwellen, die darauf folgen, sind zurückzuführen auf Druck- und Volumänderungen der Aorta.

f) Es ist eine Verharrungszeit der Kammer anzunehmen, die bald mehr, bald weniger deutlich zu registrieren ist.

g) Die Spitze des D-Gipfels gibt den Beginn der Diastole an, wie auch durch Rautenberg beschrieben.

h) Der dritte Ton von Gibson fällt mit einem Knick im Ösophagogramme zusammen. Die Deutung von Gibson, Benjamins und Wenckebach ist als die meist wahrscheinlichste anzunehmen.

i) Es ist möglich, die Kurven der anderen Autoren zwanglos nach obigem Schema zu interpretieren.

Dies sind die wesentlichsten Tatsachen, zu denen mich die Analyse des Ösophagogramms geführt hat. Es ist nötig, eine richtige Auffassung über die Entstehungsweise der verschiedenen Gipfel und Senkungen des normalen Ösophagogrammes zu haben, bevor man an die Analyse des weitaus komplizierteren pathologischen Ösophagogramms herangehen kann. Es ist bedauerlich, daß die Aufnahme eines Ösophagogramms immerhin noch einen für den Patienten angreifenden Vorgang darstellt, wenn ich auch die Dauer der Aufnahme auf nur wenige Minuten zurückbringen konnte. Alle Patienten mit Dyspnoe und Dekompensation kommen für eine derartige Untersuchung nicht in Frage. Nach meiner Auffassung darf man bei Patienten keine Untersuchungsmethoden anwenden, die direkt schädigend einwirken können, wenn nicht demgegenüber steht, daß mit einer besseren Diagnose auch eine bessere Behandlung angewandt werden kann; dies ist hier nicht der Fall, selbst wenn man die schönsten Kurven aufgenommen hätte.

IV. Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen.

Von

F. Goebel-Halle.

Inhalt.

	Seite
Literatur	126
Einleitung	130
Masern und Tuberkulose	132
Scharlach und Tuberkulose	139
Varicellen und Tuberkulose	140
Keuchhusten und Tuberkulose.	141
Grippe (Influenza) und Tuberkulose	144
Typhus und Tuberkulose	147
Syphilis und Tuberkulose	148
Allgemeine Ergebnisse	152

Literatur.

- Adamson: Zit. nach Epstein. Brit. J. Dermat. **1898**, 20.
- De Angelis: Lo sviluppo corporeo in rapporto all' ereditae e all' infezione tubercolare. *Pediatr.* **31**, 357 (1923).
- Baer, G.: Tuberkulose und kongenitale Lues. *Beitr. klin. Tbk.* **68**, 181 (1928).
- Bandelier und Roepke: Die Klinik der Tuberkulose 1920.
- v. Barabas: Hat die Influenza einen Einfluß auf andere Infektionskrankheiten bzw. auf deren Verbreitung? *Arch. Kinderheilk.* **83**, 256 (1928).
- Barth, Herbst und Neumann: Über eine durch Influenzabacillen verursachte Grippe-epidemie in der Universitätskinderklinik Halle. *Z. Kinderheilk.* **46**, 291 (1928).
- Bayle, G. L.: *Recherches sur la phthisie pulmonaire.* Paris 1810.
- Beisken: Aktivieren Masern die Tuberkulose? *Z. Kinderheilk.* **40**, 353 (1926).
- Beneke: Verein d. Ärzte zu Halle, 7. Juli 1918. *Münch. med. Wschr.* **1918**, 1303.
- Benjamin und Witzinger: Die Konkurrenz der Antigene in Klinik und Experiment. *Z. Kinderheilk.* **2**, 123 (1911) u. **3**, 73 (1911).
- Bergeron et Bourgarel: Coqueluche et tuberkulose. *Rev. de Phthisiol. méd.-soc.* **8**, 189 (1927).
- Berliner: Über Tuberkulose-Immunitätsreaktionen bei Grippe. *Dtsch. med. Wschr.* **1919**, 228.
- Bernard, L.: *La tuberkulose pulmonaire.* Paris 1921.
- Bernheim: Diskussionsbemerkungen *Berl. klin. Wschr.* **1900**, 829.
— und Dieupart: *La pré-tuberkulose.* *Z. Tbk.* **11**, H. 5 (1907).
- Besnier: Zit. nach Epstein. *Ann. de Dermat.* **1889**, 32.
- Bessau, Schwenke und Pringsheim: Über die Masernantianaphylaxie. *Jb. Kinderheilk.* **81**, 293 (1915).
- Borst: Pathologisch-anatomische Beobachtungen zur „spanischen Grippe“ 1918. *Münch. med. Wschr.* **1918**, 1342.

- Brandenburg: Scarlatina und v. Pirquet-Reaktion. Dtsch. med. Wschr. **1910**, 561.
- Brummer: Über strittige Fragen in der Lehre vom Keuchhusten. Diss. Hamburg 1925.
- Caronia: *Pediatrics* **25**, 713 (1917).
- Cassel: Über die Doppelerkrankung an Lues congenita nach Tuberkulose bei Kindern. *Med. Klin.* **1922**, 943, u. 1048.
- Du Castel: Les tuberculoses de la peau consecutives à la rougeole. *Ann. de Dermat.* **1898**, 729.
- Cozzolino: L'anergia tubercolinica nella varicella e nelle sue associazioni con altre infezioni acute. *Pediatr.* **33**, 561 (1925).
- Deiß: Grippe und Lungentuberkulose. *Schweiz. med. Wschr.* **1920**, H. 14.
- Demetrescu - Baldovin: Scharlach und Tuberkulose. *Spital (rum.)* **42**, 44 (1922). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **13**, 547 (1923).
- Dietrich: Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Influenza im Felde. *Münch. med. Wschr.* **1918**, 928.
- Doutrelepont: Beitrag zur Hauttuberkulose. *Arch. f. Derm.* **1894**, 211.
Dtsch. med. Wschr. **1900**, Vereinsbericht 89.
- Epstein: Über den Einfluß der kongenitalen Lues auf den Verlauf der Lungentuberkulose. *Med. Klin.* **1925**, 1381 u. 1421.
- Escherich und Schick: Scharlach. Wien 1912.
- Etienne: Zit. nach Epstein. *Ann. de Dermat.* **1896**, 712.
- Feer: Lehrbuch der Kinderkrankheiten 9. Aufl. Jena 1926.
- Flick Lawrence, F.: Development of our knowledge of Tuberkulosis. Philadelphia 1925.
- Frei und Spitzer: Zur Koinzidenz von Syphilis und Tuberkulose. Symbiose in Lymphdrüsen. *Klin. Wschr.* **1922**, 15.
- Galli: Allergia tubercolinica e pertosse. *Pediatrics* **31**, 1923.
- Génévrier: Syphilis et tuberculose chez l'enfant. *Bull. méd.* **37**, 393 (1923).
- Gerwiener: Die pandemische Grippe und ihre Beziehungen und Folgeerscheinungen zur Lungentuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **42**, H. 1 u. 2 (1919).
- Goebel und Herbst: Tuberkulöse Allergie und Masern. *Mshr. Kinderheilk.* **37**, 424 (1927) und *Verh. 38. ordentl. Verslg. dtsch. Ges. Kinderheilk.* **1927**. Leipzig: F. C. W. Vogel.
- Gottlieb und Möller: Über Säuglingspertussis. *Jb. Kinderheilk.* **100**, 222 (1923).
- Grasser: Über Syphilis und Tuberkulose. Straßburg 1904.
- Groer-Pirquet: Masern im Handbuch der Kinderheilkunde, herausgegeben von Pfaundler und Schloßmann, 3. Aufl. Bd. 2, S. 210, 216.
- Hamburger, Fr.: Variellen in Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie 2. Aufl., 1911.
- Die Tuberkulose des Kindesalters. 2. Aufl. Leipzig und Wien: **1912**, 63/64.
- und Schrey: Über Abnahme der spezifischen Vaccineempfindlichkeit während der Masern. *Wien. klin. Wschr.* **1910**, H. 18.
- Haushalter: Zit. nach Epstein. *Ann. de Dermat.* **1898**, 455.
- Heim und John: *Wien. med. Wschr.* **1908**, Nr 33.
- Henoch: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1889. S. 436, 695, 773.
- Heubner, O.: Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 2. Aufl. Bd. 1, 1906, 304, 307—309 u. 589.
- Hochsinger: Studien über die hereditäre Syphilis. Berlin u. Wien 1898.
- Prognose der angeborenen Syphilis. *Erg. inn. Med. u. Kinderheilk.* **5**, 84 (1910).
- Horn, E.: Encyclopädisches Wörterbuch der medizinischen Wissenschaften. Herausgegeben von D. W. H. Busch, C. F. v. Gräfe, E. Horn, H. F. Link, I. Müller, E. Osann. Bd. 24, S. 101. Berlin 1840.
- Hufeland, C. W.: *Enchiridion medicum*. 4. Aufl. Berlin 1838.
- Hutinel: Les maladies des enfants. Paris 1909. Tome 1, p. 358 and 396/98, 437, 477.
- et Merklen: Meningite tuberculeuse et syphilis héréditaire. *Arch. Méd. Enf.* **24**, 521 (1921).
- Jochmann: Lehrbuch der Infektionskrankheiten, Berlin 1914. 332, 729/30, 794.
- Jürgens: Influenza in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Herausgegeben von Kraus und Brugsch. Bd. 2, S. 426/27. Berlin u. Wien 1919.
- v. Jürgensen: Akute Exantheme in Spezielle Pathologie und Therapie. Herausgegeben von Nothnagel Bd. 4, II. Hälfte, S. 120—123. Wien 1896.

- Klein: Die Bedeutung der Masern für die Entstehung und die Aktivierung einer Tuberkulose und ihre Bekämpfung durch die Tuberkulosefürsorgestellen. *Beitr. klin. Tbk.* **66**, 497 (1927).
- Kleinschmidt, H.: Tuberkulose der Kinder. 2. Aufl., S. 48/49. Leipzig 1927.
- Knoepfmacher: Wien. med. Wschr. **1918**, H. 45 (zit. nach v. Barabas).
- Beobachtungen über die Influenzaepidemie bei Kindern. Wien. med. Wschr. **1919**, H. 45.
- Der Keuchhusten im Handbuch der Kinderkrankheiten, herausgegeben von Pfaundler und Schloßmann, 3. Aufl., Bd. 2, S. 258/59. Leipzig 1923.
- Krause, P.: Keuchhusten im Handbuch der inneren Medizin. Herausgegeben von Mohr und Staehelin. Bd. 1, S. 204. Berlin 1911.
- Koenigsberger und Fuerst: Über die Beziehungen des Keuchhustens zur Tuberkulose. *Z. Kinderheilk.* **37**, 159 (1924).
- Kuczynski-Wolff: Pathomorphologie und Pathogenese der Grippe. *Erg. Path.* **19 II**, 1125—1134 (1921).
- Leichtenstern: Influenza und Dengue, Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. 4, 1. Hälfte, S. 112/113. Wien 1896.
- Akute Miliartuberkulose der Haut bei allgemeiner akuter Miliartuberkulose. *Münch. med. Wschr.* **1897**, Nr 1.
- Lenneberg: Über den Ausfall der cutanen und intracutanen Tuberkulinreaktion bei Scharlach. Diss. Leipzig 1913.
- Lereboullet: Héredosyphilis et tuberculose. *Progrès méd.* **51**, 279 (1923).
- Litova-Fejn: Zwei Fälle von Lungentuberkulose bei kongenital-luetisch belasteten Kindern. *Vopr. Tbk. (russ.)* **6**, 74 (1928). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **22**, 296 (1928).
- Marchand: Über die pathologisch-anatomischen Befunde bei der diesjährigen Influenzaepidemie (nach Beobachtungen mit Dr. G. Herzog). *Münch. med. Wschr.* **1919**, 117.
- Marfan, A. B.: Clinique des maladies de la première enfance. Paris 1926. p. 118, 128, 351.
- Marty: Schicksale kongenital-luetischer Kinder. Diss. Zürich 1917.
- v. Mettenheim: Variellen in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderkrankheiten. 3. Aufl. Bd. 2, S. 270. 1923.
- Meyer, S. und Burghard: Beitrag zur Klinik des Keuchhustens. *Z. Kinderheilk.* **40**, 103 (1926).
- Mikulowski: Beiträge zur Klinik der angeborenen Syphilis. *Polska Gaz. lek.* **6**, 617 u. 641 (1927). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **22**, 239 (1928).
- Miloslavich: Zur pathologischen Anatomie der akuten Influenza. *Frankf. Z. Path.* **22**, H. 3 (1920).
- Molcyanow: Beobachtungen über die Pirquetsche Tuberkulinreaktion bei akuten Infektionskrankheiten der Kinder. *Russ. Ref. Münch. med. Wschr.* **1912**, 999.
- Morton Richardus: Phthisiologia seu Exercitationes de Phthisi. Frankfurt und Leipzig 1691.
- Moses: Der Einfluß des Keuchhustens auf die Tuberkuloseimmunität. *Z. Kinderheilk.* **43**, 398 (1927).
- Mouisset: Coqueluche et tuberculose. *Revue de la Tbc.* **7**, 592 (1926).
- Much, Ulrici und Sommerfeld: Influenza und Lungentuberkulose. Klinische, pathologisch-anatomische und biologische Erfahrungen. *Berl. klin. Wschr.* **1920**, H. 21.
- Müller, H.: Über die Pirquetreaktion bei Grippekranken. *Dtsch. med. Wschr.* **1919**, 853.
- Munro: Inherited syphilis and tuberculosis. *Lancet* **207**, 1173 (1924).
- Nasso: Osservazioni e ricerche sull'eredolue a Napoli e diutorni. *Pediatria* **31**, 125 u. 169 (1923).
- Nobécourt: Clinique médicale des enfants. Affections de l'appareil respiratoire. Paris **1924**, 293, 307.
- Syphilis congenitale et tuberculose chez les enfants. *J. des pract.* **38**, 68 et 85 (1924).
- et Nadal: Fréquence de l'infection tuberculeuse chez les enfants hérédo syphilitiques. Statistique baséé sur la réaction de Bordet-Wassermann et la cuti-réaction à la tuberculine. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **1923**, 294.
- Nobel: Spanische Grippe und Lungentuberkulose. Wien. med. Wschr. **1919**, H. 15.
- Noeggerath und Eckstein: Zur Beurteilung phthisiotherapeutischer Erfolge bei Kindern. *Klin. Wschr.* **3**, 2276 (1924).
- Patoir: Zit. nach Epstein. *Ann. de Dermat.* **1901**, 817.

- Petresco: Tuberculose et Syphilis de leur prétendu antagonisme et des incompatibilités infectieuses en général. Tbk. **1904**, 468 (Ref.).
- Philippson: 2 Fälle von Lupus vulgaris disseminatus im Anschluß an akute Exantheme. Berl. klin. Wschr. **1892**, 358.
- v. Pirquet: Das Verhalten der cutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. Dtsch. med. Wschr. **1908**, 1297.
- Tuberkulosis. Wien 1908.
- Allergie. Erg. inn. Med. **5** (1910).
- Das Bild der Masern auf der äußeren Haut. Z. Kinderheilk. **6**, H. 1—3 (1913).
- Popper: Abnahme der Tuberkulinempfindlichkeit während Pertussis. Ges. inn. Med. Wien (Pädiatr. Sektion), Sitzg 22. Jan. 1914, Mschr. Kinderheilk. Ref. **13**, 251 (1915).
- Pospischill: Über Klinik und Epidemiologie der Pertussis. Berlin 1921.
- Prein: Zur Influenzapandemie 1918 auf Grund bakteriologischer, pathologisch-anatomischer und epidemiologischer Beobachtungen. Z. Hyg. **90**, H. 1.
- Preisich: Budapesterverein 9. Nov. 1907.
- Raffauf und Lentrodt: Über den Einfluß der Syphilis auf den Verlauf der Tuberkulose, besonders über die Wirkung der Salvarsanbehandlung bei tuberkulösen Syphilitikern. Beitr. Klin. Tbk. **57**, 381 (1924).
- Raiz: Verlauf der Tuberkulose bei Säuglingen mit kongenitaler Syphilis. Vopr. Tbk. (russ.) **5**, 71 (1926) Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 495 (1927).
- Reiche: Die Sterblichkeit an Keuchhusten. Med. Klin. **17**, 33 (1921).
- Ritter: Syphilis und Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **52**, 312 (1922).
- Rolly: Über die Beeinflussung der Pirquetschen Tuberkulinreaktion durch verschiedene Krankheiten. Münch. med. Wschr. **1910**, 2275.
- Windpocken im Handbuch der inneren Medizin. Herausgegeben von Mohr und Staehelin Bd. 1, S. 144. 1911.
- Rozenblat: Beitrag zur Frage der cutanen Tuberkulinreaktion bei Kindern. Z. Kinderheilk. **8** (1913).
- Ruehle, H.: Die Lungenschwindsucht und die akute Miliartuberkulose im Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Herausgegeben von v. Ziemßen. 2. Aufl. Bd. 5, II. Abt., S. 12/13 u. 137. Leipzig 1877.
- Rüscher: Über die Häufigkeit der Wassermannschen bzw. der Ausflockungsreaktion bei Kindertuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 21.
- Salge: Masern, in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Herausgegeben von Kraus und Brugsch, Bd. 2, S. 403 (1919).
- Schick: Scheinbares Aufflammen abgelaufener Tuberkulinreaktionen während der Eruption der Masern. Frühzeitige Eruption von Maserneffloreszenzen an entzündlich gereizten Hautpartien. Mschr. Kinderheilk. Orig. **9**, 137 (1911).
- Schiff: Das Verhalten der cutanen Tuberkulinreaktion während der Influenza (spanische Grippe). Mschr. Kinderheilk. Orig. **15**, 189 (1919).
- Schloß: Zur Epidemiologie und Klinik der Säuglingstuberkulose. Jb. Kinderheilk. **85**, 79 (1917).
- Schloßmann und Meyer: Scharlach in Pfaundler-Schloßmann, Handbuch der Kinderheilk. 3. Aufl. Bd. 2, 110, 149/150. 1923.
- Schröder: Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Syphilis und Tuberkulose, nebst Bemerkungen über Lungen- und Kehlkopfsyphilis an der Hand klinischer Fälle. Beitr. Klin. Tbk. **39**, H. 1/4 (1918).
- Schulte-Tiggas: Grippe und Lungentuberkulose. Med. Klin. **1919**, H. 40.
- Schwermann: Die Bedeutung der Masern und des Keuchhustens für die Pathogenese der Kindertuberkulose. Med. Klin. **1919**, 464.
- Sergent: Syphilis et Tuberculose. Paris 1907.
- Simon und Redeker: Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. Leipzig 1926.
- Sticker: Der Keuchhusten in Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie Bd. 4, I. Hälfte, S. 32—33. 1896.
- Stroh: Zit. nach v. Mettenheim. Diss. Frankfurt 1919.
- Strümpell, Ad.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. 1. Aufl., Bd. 1, S. 62 u. 203. Leipzig 1883.

- Thomas: Masern im Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Herausgegeben von v. Ziemßen. 2. Aufl., Bd. 2, S. 109 u. 112. Leipzig 1877.
 — Scharlach, ebenda 310.
- Tobler: Disseminierte Hauttuberkulose nach akuten infektiösen Exanthemen. Jb. Kinderheilk. **59**, 345 (1904).
- Versé: Diskussionsbemerkungen Münch. med. Wschr. **1918**, 1228.
- Wachter: Masern und Tuberkulose. Ihre Immunitätsverhältnisse im Lichte der Erythrocytensedimentierung. Z. Tbk. **40**, 353 (1924).
- Waldenburg, L.: Die Tuberkulose, die Lungenschwindsucht und Skrofulose. Berlin 1869.
- Weiß, R. F.: Über den Einfluß der Syphilis auf Entstehung und Verlauf der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **54**, 165 (1923).
- Wiese: Lungentuberkulose und Grippe. Z. Tbk. **30**, H. 6 (1919).
- Zappert: Syphilis im Handbuch der Kinderkrankheiten. Herausgegeben von Pfaundler und Schloßmann. 3. Aufl., S. 544. 1923.
- Zarfl: Angeborene Syphilis und angeborene Tuberkulose bei einem 24 Tage alten Mädchen. Jb. Kinderheilk. **77**, 583 (1913).
- Zehner: Kritisches über die Grippe und ihre Beziehungen zur Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **47**, 6, 1921.

Einleitung.

Eine Krankheit, die seit dem Beginn verlässlicher Überlieferung so weit verbreitet ist wie die Tuberkulose, muß oft mit andersartigen Infektionen zusammentreffen, am meisten mit denen, die unvermeidlich fast jeden Menschen befallen, den sogenannten Kinderkrankheiten. So kommt es, daß die Eindrücke, die der Arzt von dem Einfluß solcher Zwischenfälle auf den tuberkulösen oder tuberkuloseinfizierten Organismus empfängt, vorwiegend am Kinde gewonnen werden und daß der Kinderarzt diesen Zusammenhängen mit besonderem Eifer nachspürt. Aber er ist sich klar darüber, daß grundsätzlich das Kind sich nicht anders verhalten kann als der Erwachsene, wenn auch Tuberkulose wie Infektionskrankheiten im Körper des Kindes nach eigenen Gesetzen ablaufen.

Die Neigung, aus der anfänglichen Richtung heraustretende Abläufe dann vom Gesichtspunkt von Ursache und Wirkung anzusehen, wenn die Richtungsänderung einem dazwischentretenden Ereignis sofort oder im Abstand folgt, ist tief im Menschen begründet; es ist leichter und entspricht mehr dem natürlichen Impuls, kausal zu denken, als aufeinander folgende Begebenheiten jede für sich und ohne Voreingenommenheit zu betrachten und den ursächlichen Zusammenhang erst dann anzunehmen, wenn diese Betrachtung nach den Gesetzen der Logik dazu zwingt.

Wir werden also an unsere Fragestellung mit der größten Kritik herantreten müssen. Es ist von vornherein wahrscheinlich, daß eine Krankheit, die wie die Tuberkulose vor allem des Kindes mit plötzlichen Verschlimmerungen zu bösen Ausgängen neigt, oftmals in einer solchen Phase der Entwicklung mit einer der im Kindesalter so häufigen Infektionen zusammentrifft. Wir müssen also von vornherein bei einem Teil der Beobachtungen, wo z. B. auf eine Masernerkrankung eine Aktivierung einer Tuberkulose folgt, dieses Ereignis nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit als einen Zufall ansehen. Nur eine mehr oder minder große Häufung solcher Erlebnisse kann uns zu einer ätiologischen Auffassung berechtigen und darüber hinaus müssen wir uns nach objektiv erkennbaren Veränderungen in den Immunitätsäußerungen umsehen, um den Eindruck von Ursache und Wirkung zu stützen.

Ein Beispiel sei vorweggenommen, das geeignet ist zu zeigen, wie losere oder strengere Kritik es vermag, große Schulen zu entgegengesetzten Auffassungen zu führen: In Frankreich und Italien halten viele Autoren die Syphilis für einen Wegbereiter der Tuberkulose, während unter den Forschern deutscher Zunge kaum einer mehr sich zu diesem Zusammenhang bekennen dürfte.

Es liegt in der Natur der Dinge, daß die Vorstellungen eines Einflusses interkurrenter Infektionen auf den Ablauf einer Tuberkulose am Krankenbett entstanden sein müssen, und so finden wir die ersten Hinweise auf einen ätiologischen Zusammenhang bereits in der Zeit, wo die ansteckenden Kinderkrankheiten anfangen, sich als umrissene Bilder in der ärztlichen Literatur herauszuschälen. Richard Morton in seiner *Phthisiologia* vom Jahr 1691 macht wohl zum ersten Male den Versuch, die Phthise als einheitliche Krankheit darzustellen, zerlegt sie aber doch noch in eine große Zahl verschiedener Einzelbilder. Er unterscheidet eine originäre Auszehrung von einer symptomatischen, die aus 11 Ursachen entstehen kann, von denen am Schluß aufgezählt werden Skorbut, Syphilis, Krämpfe, Hysterie, Melancholie, Fieber, besonders intermittierendes, Scharlach, Fieber, das aus Überfütterung entsteht, Varicellen, Masern, Nierensteine, Pocken, Asthma, Blutsputten, Lungenentzündung, Bleichsucht, Gicht, Rheumatismus, Lungensteine, Blasensteine, Amenorrhoe, alte Geschwüre und Fisteln. Neben den Krankheiten, die wir im folgenden zur Erörterung stellen wollen, sehen wir Zustände als Ursache der Phthise aufgefaßt, die wir als Äußerungen dieser Krankheit kennen. Bösartige und pestilenzische Fieber können eine Auszehrung dadurch bewirken, daß sie die fiebermachende Materie auf die zarten Substanzen der Lunge bringen und dort durch Schwellung und Geschwürsbildung eine sehr akute Phthise erzeugen.

Wenn wir, geführt durch das Werk von L. F. Flick, *Development of our knowledge of Tuberculosis*, 1925, die Vorstellungen der Phthiologienese durch die Jahrzehnte weiter verfolgen, so stoßen wir auf die *Recherches sur la phthisie pulmonaire* von G. L. Bayle, 1810. Hier finden wir schon Begriffe und Vorstellungen, die uns auch heute noch geläufig sind. Nicht, wie frühere Autoren irrtümlich annahmen, können andere Krankheiten eine Phthise erzeugen, sondern sie können diese nur in ihrer Entwicklung beschleunigen und dabei vielleicht selbst durch die Tuberkulose verstärkt werden. Solche Krankheiten sind fieberhafte Exantheme, Peripneumonie, Pleuritis, Lungenkatarrh, Hämoptyse, Herzkrankheiten, Syphilis. Die fieberhaften Exantheme wie Masern, Scharlach usw. erzeugen auf der Schleimhaut der Atemwege einen Reizzustand, der entweder mit dem Exanthem verschwindet oder es überdauert. Meist bleiben dabei die Lungen im wesentlichen intakt, aber in manchen Fällen entwickelt sich eine Phthise nach dem fieberhaften Exanthem. Man könnte den Eindruck haben, die exanthematische Krankheit habe die Phthise erzeugt, in Wahrheit aber war der Keim der Phthise vor dem Ausbruch des fieberhaften Exanthems schon vorhanden.

Ein knappes Menschenalter später ist, wenigstens in Deutschland, der Kreis der die Entstehung einer Phthise begünstigenden Schädlichkeiten schon viel enger geworden; Hufeland (1838) nennt von kontagiösen Krankheiten in diesem Zusammenhang nur den Keuchhusten und die Masern, wobei er sicher oft Bronchopneumonien für Tuberkulosen gehalten hat. Die gleiche zu Tuberkulose führende Wirkung der Masern bespricht E. Horn (1840). Ebenso nennt Waldenburg

(1869) unter den die Tuberkulose verschlimmernden Infektionen nur die Masern und den Keuchhusten.

Die weitere Entwicklung, welche die Vorstellung von einer auf den Ablauf einer Tuberkulose ungünstigen Wirkung interkurrenter Infektionen genommen hat, läßt sich ohne ermüdende Wiederholungen nicht mehr in einem allgemeinen Überblick zusammenfassen, sondern muß bei der Besprechung der einzelnen Krankheiten abgehandelt werden. In Betracht kommen Masern, Scharlach, Varicellen, Keuchhusten, Grippe und Influenza und Typhus von akuten Infekten und als chronischer die Syphilis. An den Beginn dieses Abschnittes gehören die Masern, weil sie nach diesem Gesichtspunkt am besten studiert sind und weil ihre den Verlauf einer Tuberkulose ungünstig beeinflussende Wirkung am wenigsten bestritten ist. Gerade die Masern sind als Komplikation anderer Infektionskrankheiten besonders gefürchtet; man denke nur an Diphtherie und Keuchhusten, so daß der Gedanke an eine die immunbiologischen Vorgänge auch anderer Infektionskrankheiten störende Wirkung der Masern nicht ganz ferne liegt.

Masern und Tuberkulose.

Fast alle Kliniker sind bis heute der Ansicht, daß die Masern auf eine ruhende oder aktive Tuberkulose ungünstig einwirken können. Von bekannten Namen seien die folgenden angeführt:

Ruehle (1877) zählt zu den Einflüssen, die eine Tuberkulose bzw. Miliartuberkulose zur Entwicklung bringen können, die akuten Exantheme, darunter die Masern. Thomas (1877) nennt Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis und käsige Pneumonie unter den Komplikationen der Masern; A. Strümpel (1883) schreibt den Masern einen aktivierenden Einfluß auf eine bestehende tuberkulöse Infektion zu. Hensch (1889) sieht bei Sektionen von Kindern, die im Anschluß an Masern nach längerem oder kürzerem Kranksein gestorben sind, häufig käsige Degeneration der Lunge und der Bronchialdrüsen. „Die Ansicht, daß gerade die Masern die besondere Tendenz haben, Tuberkulose zu erzeugen, beruht, wie ich glaube, auf der Tatsache, daß diese Krankheit, ähnlich dem Keuchhusten, durch ihre häufige Komplikation mit Bronchopneumonie sowie durch die Hyperplasien der Tracheal- und Bronchialdrüsen der bacillären Infektion einen besonders günstigen Boden bereitet.“

v. Jürgensen (1896) unterscheidet für die Entstehung der Tuberkulose nach Masern 2 Wege: „1. Der aus dem Entzündungsgebiet der Bronchialschleimhaut die ihr zugeteilten Drüsen durchfließende Lymphstrom, verstärkt wie bei jeder Entzündung, macht in ihnen enthaltene Tuberkelbacillen frei und führt sie in den Kreislauf über. 2. Auf dem Entzündungsgebiet der Bronchialschleimhaut selbst siedeln sich Tuberkelbacillen frisch an.“ Es erübrigt sich zu sagen, daß bei einer solchen Betrachtungsweise nicht einzusehen ist, warum die Masernpneumonie und -Bronchitis einen anderen Einfluß auf eine Tuberkulose haben wie irgendwelche Bronchitis oder Bronchopneumonie anderer Herkunft. Heubner (1906) schreibt: „Am klarsten ist die Wirkung der akuten (Masern) Infektion auf die Tuberkulose zu erkennen in den Fällen, wo sie auf ein Kind trifft, das an einer latenten oder ruhenden Tuberkulose der Bronchialdrüsen leidet. Hier erweckt sie die ruhenden Keime der chronischen Infektions-

krankheit zu neuem Leben. Sei es auf dem Wege der Lymphbahnen, sei es durch eine verkäste Stelle der Drüsenkapsel hindurch, geraten sie in deren Umgebung und regen eine örtliche Miliartuberkulose an, die man, wenn der tödliche Ausgang bald nach dem Masernbeginn durch anderweitige Komplikationen herbeigeführt wird, in den allerfrischesten Stadien antreffen kann oder auch, beim Einbruch in einen Bronchus, frische tuberkulöse Pneumonien.“ In einer anderen Reihe von Fällen sieht man bei vorher scheinbar ganz gesunden Kindern im Anschluß an Masern Phlyktänen aufschließen, kalte Abszesse am Hals sich entwickeln, einen Knochen anschwellen, einen Tumor albus sich ausbilden. Es ist sogar damit zu rechnen, daß während des Blüte- und Abheilungsstadiums der Masern der Körper für eine tuberkulöse Erstinfektion besonders empfänglich ist. Das Vorkommen einer Aussaat von Tuberkelbacillen durch den Einfluß der Masern beweist auch sehr einleuchtend das von Tobler (1904) und vorher schon von Besnier, Doutrelepont, Leichtenstern, du Castel, Haushalter, Adamson beobachtete Auftreten einer disseminierten Hauttuberkulose vom Typ des Lupus vulgaris im dichten Anschluß an das Masernexanthem. Hutinel (1909), der in seinem Lehrbuch dem Einfluß der Masern auf die Tuberkulose ein eigenes kurzes Kapitel widmet, betrachtet die Masern bei Tuberkulösen immer als eine ernste Krankheit, wegen der Gefahr, daß eine tuberkulöse Pneumonie sich einnistet oder daß der Kranke einer generalisierten Tuberkulose erliegt. Die Masern gehören zu den tuberkulosierenden Krankheiten. Wenn ein Kind mit Lungentuberkulose Masern bekommt, machen diese entweder unspezifische Veränderungen, oder sie versetzen der Tuberkulose einen Peitschenhieb, daß sie einen beschleunigten Verlauf nimmt. Manchmal ist der Sektionsbefund bei einem Kind, das mit verstecktem Drüsen- oder Lungenherd nach einem febrilen Zustand gestorben ist, so auffallend geringfügig, daß man an eine spezifische Toxinwirkung denken muß. Junge Kinder sterben nach Masern oft an einer Miliartuberkulose, bei älteren entwickelt sich unter dem klinischen Bild eine Bronchopneumonie häufiger eine käsige Pneumonie. Auch auf extrapulmonale Formen der Tuberkulose haben die Masern einen verhängnisvollen Einfluß. Für Jochmann (1914) ist die Verschlimmerung einer Tuberkulose durch Masern eine viel beobachtete Tatsache. Bei der Autopsie von Masern-Kindern, die unter den Zeichen einer schnell verlaufenden Lungentuberkulose zugrunde gegangen sind, läßt sich der Gang des Verderbens oftmals verfolgen: in den verkästen Bronchialdrüsen findet man neben alten, vielleicht verkreideten Herden frische Veränderungen und in der Nähe sieht man eine frische Aussaat miliärer Tuberkel an den Hiluspartien der Lunge. Auch Miliartuberkulose und das Auftreten skrofulöser Erscheinungen nach Masern sind häufig.

Salge (1919) macht „wieder und wieder die Erfahrung, daß die latente Drüsentuberkulose des Kindes durch den Masernprozeß ungünstig beeinflußt und zum Aufblühen gebracht wird.“ Viele Kinder, die an Tuberkulose sterben oder bei denen diese Krankheit eine Wendung nimmt, die noch jenseits des Kindesalters zum Siechtum oder zur Tuberkulose führt, dürften durch die Masern in diese Gefahr gebracht worden sein.

Groer-Pirquet (1923) sprechen den Masern für die Entwicklung der Tuberkulose große Bedeutung zu. Alle bestehenden tuberkulösen Prozesse können gefördert werden, oft sind miliäre Ausbrüche die Folge der Masern oder auch

Manifestationen der Skrofulose. Ebenso wie Nobécourt (1924) der ihm unzweifelhaften Einwirkung der Masern auf die Tuberkulose viel weniger Raum gewährt als der des Keuchhustens, so bespricht auch Marfan die ungünstige Beeinflussung der Tuberkulose durch die Masern als eine Selbstverständlichkeit nur mit wenigen Worten.

Feer (1926) betrachtet die Tuberkulose als wichtige und häufige Nachkrankheit der Masern. Oft wird eine inaktive Tuberkulose aktiv und oft verschlimmert sich eine aktive Tuberkulose. Als letzte einer Monographie bzw. einem Lehrbuch entnommene Äußerung über die Beziehungen zwischen Masern und Tuberkulose sei die Ansicht Kleinschmidts (1927) angeführt. Wenn es auch zu einer allgemeinen Aktivierung der Tuberkulose durch die Masern sicher nicht kommt, so kann es doch nicht bezweifelt werden, daß in einer beachtenswerten Zahl von Fällen Krankheitserscheinungen tuberkulöser Art in mehr oder weniger unmittelbarem Anschluß an die Masern auftreten. „Unter den wenigen Krankheiten, denen wir in dieser Hinsicht eine Bedeutung beimessen können, sind die Masern in erster Linie zu nennen.“

Nach dieser reichlichen Zusammenstellung aus Lehr- und Handbüchern der älteren bis der neuesten Zeit, die sich noch ausgiebig ergänzen ließe, ist es wohl gestattet, von Einzelarbeiten über unsere Fragestellung nur drei aus den letzten Jahren anzuführen und auf Zitierung von Beobachtungen einer Aktivierung von Tuberkulose durch Masern, die sich bis zur Gegenwart in zahlreichen Veröffentlichungen mit anders gerichtetem Hauptinhalt finden, zu verzichten. Das scheint mir umso eher erlaubt zu sein, als es bisher nur zwei — miteinander innerlich verbundene — Arbeiten gibt, die den Einfluß der Masern auf die Tuberkulose in Zweifel ziehen; weiter unten werden sie ausführlicher besprochen werden müssen. Koenigsberger und Fuerst (1924) suchten aus dem Material des Kinderkrankenhauses der Stadt Berlin (Finkelstein) auf Grund von anamnestischen Angaben bei 300 Tuberkulosefällen den Einfluß des Keuchhustens dem der Masern gegenüberzustellen. Sie fanden, daß von 53 tuberkulösen Kindern der ersten beiden Lebensjahre $6 = 11\%$ im unmittelbaren Anschluß an Masern eine Aktivierung ruhender Tuberkulose zeigten. Unter 246 Tuberkulosefällen bei Kindern vom 3.—15. Lebensjahre waren $14 = 6\%$ unmittelbar nach Masern in ein aktives Stadium getreten. (Auf die Ergebnisse bezügl. des Keuchhustens wird in dem betr. Abschnitt eingegangen werden.) Wachter (1924) verfolgte bei einer Masern-Hausepidemie in der Prinzregent Luitpold-Kinderheilstätte in Scheidegg die Senkungszeit der Erythrocyten und stellte zum Teil eine starke von der Beeinflussung der Tuberkulose aber unabhängige Verkürzung fest. Die Mehrzahl der Kinder, unter denen keine ganz jungen waren, überstand die Masern gut, aber 2 Fälle von Wirbelsäulentuberkulose zeigten eine starke Verschlechterung und bei einem Kind flammte ein geheilter Lupus wieder auf. Klein (1927) sah als Auswirkung einer Masern-epidemie vom Sommer 1925 unter den Essener Schulkindern sowohl eine beträchtliche Zunahme der Neuinfektionen mit Tuberkulose als auch ein Aufblühen inaktiver oder latenter Herde. Es kam aber bei keinem Kind zu einer schweren tuberkulösen Erkrankung der Lungen, zu keiner Basilar meningitis und Miliartuberkulose. Dagegen gingen zur gleichen Zeit 2 tuberkulös infizierte Kleinkinder im unmittelbaren Anschluß an die Masern an tuberkulöser Meningitis bzw. Miliartuberkulose zugrunde. Für das tuberkulös infizierte

Schulkind bedeuten also die Masern keine große Gefahr; für das Kleinkind aber können sie zu einer katastrophalen Verschlimmerung der Tuberkulose führen.

Die beiden einzigen schon oben gestreiften Arbeiten, die dem allgemein angenommenen ungünstigen Einfluß der Tuberkulose kritisch gegenüberstehen, stammen von Noeggerath und Eckstein und von Beisken.

Noeggerath und Eckstein (1924) konnten feststellen, daß von 30 sicher tuberkulösen Kindern, die an Masern oder Keuchhusten bzw. an beidem erkrankt waren, im Laufe des folgenden Jahres nur 8, also nicht $\frac{1}{4}$ der Fälle, Zeichen einer Aktivierung aufwiesen und daß bei 24 Miliartuberkulösen nur 5 mal, also in $\frac{1}{5}$ der Fälle, Masern oder Keuchhusten die Ursache der allgemeinen Aussaat waren. Im Laufe und nach einer schweren kombinierten Masern-Keuchhustenedemie in Freiburg i. Br. stieg zwar die Gesamtsterblichkeit der Kinder an, nicht aber die Tuberkulosesterblichkeit; diese sank im Gegenteil um eine Kleinigkeit nach unten. Die Verfasser ziehen aus ihren Erhebungen den wohl unwiderleglichen Schluß, daß Masern und Keuchhusten nicht allgemein, sondern nur in Einzelfällen und vielleicht ausnahmsweise die Tuberkulose aktivieren.

Beisken, angeregt durch die Mitteilungen von Noeggerath und Eckstein, stellte sich die Aufgabe, an dem Düsseldorfer Material die alte Lehre von der Aktivierung der Tuberkulose durch Masern nachzuprüfen, in besonderer Beziehung auf den Satz Heubners, „daß jeder größeren Masern- und Keuchhustenedemie eine Reihe von Monaten später eine Häufung von tuberkulöser Meningitis nachfolge.“ Von 162 Fällen von tuberkulöser Meningitis hatten nur $40 = 25\%$ innerhalb der letzten 3 Jahre Masern. Daß unter diesen 40 Kindern sich eine Anzahl befindet, die auch ohne die Masern an der Basilar meningitis zugrunde gegangen wären, sei als sicher anzunehmen, um so mehr, als ganz unabhängig dem wechselnden Verlauf der Masernmortalitäts- und Mortalitätskurve die Kurve der tuberkulösen Meningitis in dem betreffenden Zeitabschnitt von 17 Jahren (1908—24) in gleicher Höhe horizontal verlief. Da auch der anatomische Lungenbefund keinen direkten Zusammenhang der Tuberkuloseentwicklung mit den vorausgegangenen Masern ergab, so macht Beisken die Folgerung von Noeggerath und Eckstein, daß es keine direkte allgemeine Aktivierung der Tuberkulose durch Masern gebe, zu seiner eigenen.

Um zu einem persönlichen Urteil zu gelangen, habe ich bei reichlich 1000 tuberkulinpositiven Kindern dem Einfluß interkurrenter Infektionskrankheiten auf die Tuberkulose nachgeforscht. Mir stand dazu zur Verfügung das Material meiner Klinik, der Kinderheilstätte des Vaterländischen Frauenvereins in Halle, deren ärztliche Leitung ich habe (es ist keine Heilstätte für Tuberkulose, sondern ein allgemeines Erholungsheim) und — dank dem liebenswürdigen Entgegenkommen der Herren Ibrahim und Duken — das gesamte Material des Jenaer Therapeutikums aus den Jahren 1925—27, ergänzt durch Daten aus der Kinderheilstätte Finneck bei Rastenberg in Thüringen¹. Unter diesen über 1000 Kindern hatten 69 Masern gehabt, nachdem sie als tuberkulinpositiv sich erwiesen hatten. Von diesen 69 Kindern zeigten $17 = \frac{1}{4}$ innerhalb eines Jahres nach Ablauf der Masern — nach einem längeren Zwischenraum auftretende Zeichen einer Verschlimmerung der Tuberkulose dem Einfluß der

¹ Bei der Durchsicht der Krankenblätter hat mich Herr Dr. Courtin auf das freundlichste unterstützt.

Masern zuzuschieben, halte ich für nicht statthaft — eine Zunahme des tuberkulösen Prozesses und zwar im einzelnen: 5 eine Miliartuberkulose, 3 eine tuberkulöse Meningitis, 1 eine käsige Pneumonie, 6 eine sichere Aktivierung bzw. Verschlimmerung einer Hilustuberkulose, 1 eine Coxitis tuberculosa, 1 das Auftreten von Skrofulodermen.

Die übrigen 52 überstanden ihre Masern ohne irgendeinen erkennbaren Einfluß auf die Tuberkulose: unter ihnen waren 16 sicher aktive Formen und von diesen 16 standen im 1. Lebensjahr 2, im 2. Lebensjahr 3, im 3. Lebensjahr 3 und im 4.—11. Lebensjahr 8 Kinder. Das Ergebnis dieser Zusammenstellung ist ganz eindeutig und entspricht durchaus der Anschauung von Noeggerath, Beisken und Kleinschmidt; selbst die Heranziehung eines noch größeren Materials könnte grundsätzlich an ihm nichts mehr ändern: die Masern beeinflussen keinesfalls gesetzmäßig und im allgemeinen den Ablauf einer Tuberkulose, sondern nur in einer nicht allzugroßen Zahl von Einzelfällen. Selbst im frühesten Kindesalter, in dem der Körper der Tuberkulose am wenigsten Widerstand entgegenzusetzen vermag, bedeuten interkurrente Masern nicht regelmäßig eine Vermehrung der Gefahren. Daß andererseits Masern einen verhängnisvollen Einfluß auf die kindliche Tuberkulose nehmen können, steht auch nach unseren Eindrücken, besonders aus den Fällen, wo sich die Katastrophe im unmittelbaren Zusammenhang mit den Masern entwickelte, außer allem Zweifel.

Nicht möglich ist es vorläufig, die Bedingungen zu erkennen, unter denen im Einzelfall die Tuberkulose aktiviert wird; was am nächsten läge, das frühe Lebensalter, ist nicht von entscheidender Bedeutung, wie unsere durch Masern ungeschädigten Säuglinge und jungen Kleinkinder beweisen. Wenn andererseits unter unseren Fällen von Miliartuberkulose und Basilar meningitis nach Masern sich 2 Säuglinge finden, so darf dieser Ausgang nicht ohne Rückhalt den Masern zugeschrieben werden. Denn diese jungen Kinder hätten ebenso gut ohne Masern ein solches Ende nehmen können. Die alte Lehre, daß die Masern Aktivatoren der Tuberkulose sind, besteht also nur mit Einschränkung zu Recht: sie sind nur fakultative, nicht obligate Schrittmacher. Diese Einschränkung aber macht die Lösung der Frage nicht weniger brennend, worin der Einfluß der Masern auf die Tuberkulose da, wo es sich kundtut, begründet liegt.

Zwei Möglichkeiten der Erklärung stehen zur Erörterung, eine mechanische und eine immunbiologische. Die mechanische haben wir in der geschichtlichen Einleitung schon gestreift und abgelehnt: es ist nicht einzusehen, warum der lokale Entzündungsprozeß der Masern in den Luftwegen und der durch die Masernbronchitis verstärkte Lymphstrom nach den Hilusdrüsen hin der Verschleppung von Tuberkelbazillen förderlicher sein soll als dieselben örtlichen Reaktionen bei Bronchitiden und Hilusdrüsenanschwellungen anderer Herkunft. Dieselben Einwendungen drängen sich auch gegen die Ansicht Schwermanns auf, daß die noch viele Monate nach Masern und Keuchhusten entzündlich geschwollenen Bronchial- und Mediastinaldrüsen kein intaktes Filter mehr darstellen für die Tuberkelbacillen, die bei einer nachfolgenden Erstinfektion an sie herangeschwemmt werden. An der Vorzugsstellung der Masern gegenüber allen anderen Infektionen der Luftwege in ihrem Einfluß auf die Tuberkulose aber müssen wir, trotz unseren Einschränkungen, wie aus den folgenden Abschnitten sich ergibt, festhalten.

Immunbiologisch schien die Wirkung der Masern auf die Tuberkulose erklärt zu sein mit der Entdeckung der Anergie im Eruptionsstadium der Masern durch Preisich und Pirquet. Pirquet nimmt an, daß durch den Masernprozeß die Tuberkuloseantikörper (Ergine), welche die klinische Reaktion zwischen Tuberkulin und Zelle vermitteln, zum Verschwinden gebracht werden, wodurch die Tuberkulinreaktion nicht mehr zustande kommen könne. Dieser Mangel an Erginen gebe der bis dahin latenten oder nur langsam fortschreitenden Tuberkulose die Möglichkeit zu schrankenloser Ausbreitung, so daß auch das Wiederauftreten der Ergine den Gang der Dinge nicht mehr aufhalten könne. Diese Auffassung ist auch heute, wo die Tuberkulinreaktion als Antikörperreaktion nicht mehr angesehen werden kann, noch weit verbreitet. Bessau, Schwenke und Pringsheim, die die Herabsetzung der Tuberkulinanergie als Folge einer Giftantianaphylaxie ansehen, leiten den gefährlichen Einfluß der Masern auf die Tuberkulose aus der Ähnlichkeit dieses Zustandes mit einer Tuberkulinallgemeinvergiftung her.

Ob überhaupt in der Tuberkulinanergie der Masern deren besondere Beeinflussung der Tuberkulose ihre Wurzel hat, erscheint zweifelhaft aus mehreren Gründen. 1. Es kommt vor, daß trotz erhaltener Tuberkulinempfindlichkeit die Masern die bösartigsten Tuberkuloseerkrankungen entstehen lassen (Kleinschmidt). 2. Es ist die Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit während der Masern — bis zur völligen Aufhebung kommt es vielfach nicht — trotz mancher Ausnahmen eine so weit verbreitete Erscheinung, daß, wenn sie wirklich auf Ursachen beruhte, die der Tuberkulose die Tür öffnen, die Fälle von Aktivierung einer Tuberkulose durch die Masern weit häufiger und vor allem gesetzmäßiger, besonders in aktiven Stadien, sich ereignen müssten, als es, wie wir darstellen konnten, tatsächlich geschieht. 3. Die Herabsetzung bzw. Aufhebung der Tuberkulinempfindlichkeit ist zwar bei den Masern besonders ausgeprägt, aber sie ist keineswegs nur an die Masern gebunden. Deshalb betrachtet v. Groer die Masernwirkungen als den ergotropen Wirkungen ähnlich, als zu beziehen auf die gegenseitige Konkurrenz verschiedener Entzündungsvorgänge und damit als nicht spezifisch. Schon 1910 hat Rolly festgestellt, was verschiedentlich bestätigt wurde, daß die Pirquetsche Cutanreaktion vorübergehend negativ werden kann bei infektiösen Erkrankungen, die seiner Ansicht nach sicherlich keinen Einfluß auf die Tuberkulose ausüben, z. B. Pneumonie, Typhus, Diphtherie, Erysipel und Scharlach. Aus den folgenden Abschnitten dieser Arbeit wird sich ergeben, daß dasselbe auch bei noch anderen Infektionen vorkommen kann. Rollys Befunde sind zwar in mehrfacher Hinsicht anfechtbar und manche seiner Ergebnisse beruhen auf der damals noch mangelhaften Technik der Tuberkulindiagnostik, aber mindestens die Tatsache einer vorübergehenden Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit im Verlauf vieler anderer Krankheiten als Masern lassen sie deutlich erkennen.

Wenn wir so zu dem Schluß kommen müssen, daß die Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit bei den Masern bezüglich der Tuberkuloseaktivierung nicht mehr so hoch zu bewerten ist wie es früher geschah (Kleinschmidt), so erscheinen diese Zusammenhänge vielleicht in etwas klarerem Licht durch die Beobachtungen und Versuche von Goebel und Herbst (1927): Während der Masernprodrome, vor dem Erscheinen jeden Exanthems, flammen alte Percutan- und nicht ganz so regelmäßig alte Intracutanreaktionen, die

längst bis zur Unsichtbarkeit abgeklungen waren, wieder auf. Dieses Phänomen ist keineswegs identisch mit dem von Schick (1911) beschriebenen scheinbaren Aufflammen abgelaufener Tuberkulinreaktionen während der Eruption der Masern, das lediglich, wie später Pirquet weiter ausgebaut hat, eine frühzeitige Eruption der Maserneffloreszenzen auf entzündlich gereizten Hautpartien bedeutet, sondern es ist ein echtes Aufflammen der alten Tuberkulinreaktion. Das Vorausgehen einer entzündlichen Reaktion ist für das Zustandekommen des Phänomens nicht nötig: eine Bohrung mit dem Pirquetbohrer, die unmittelbar danach mit Tuberkulin oberflächlich befeuchtet keinerlei Reaktion außer der traumatischen zeigt, wird in den Masernprodromen zu einem intensiv geröteten Bezirk. Das Aufflammen kann auch nicht durch eine veränderte Eigenschaft der Haut während der Masernprodrome zustande kommen: die Übertragung von das lebende Virus enthaltendem Masernblut aus dem Prodromalstadium auf Personen mit alten abgeklungenen Percutanreaktionen läßt diese innerhalb 24 Stunden deutlich aufflammen, wenn auch nicht so intensiv und nachhaltig wie die Masernprodrome selbst. Masernprodromalserum mit Tuberkulin vermischt, verstärkt bei intracutaner Verabreichung die Tuberkulinwirkung. Es hat also die Maserninfektion auf alte Tuberkulinreaktionen der Haut eine Wirkung, wie wir sie sonst nur vom Tuberkulin kennen; sie hat diese Wirkung offenbar auch auf natürliche tuberkulöse Herde, wie die Verff. an dem Auftreten einer ausgedehnten epituberkulösen Infiltration am Ende der Masernprodrome erkannten und die Maserninfektion führt im Prodromalstadium zu allergischen Reaktionen, wie wir mehrfach aus dem Aufschießen von Phlyktänen in diesem Zeitpunkt erschließen konnten. Wenn also die Masern während der Prodrome auf den tuberkulösen Organismus eine Wirkung ausüben, die der des parenteral einverleibten Tuberkulins ähnlich ist, dann ist es denkbar, daß dabei wie durch Tuberkulin Herdreaktionen erzeugt werden und am tuberkulösen Herd Veränderungen eintreten können, die den Anstoß zur Aktivierung des Prozesses geben. Es ist also, mehr als auf die Anergie des Exanthemstadiums, auf diese das tuberkulöse Gewebe beeinflussende Wirkung des Prodromalstadiums die tuberkulosefördernde Eigenschaft der Masern zu beziehen.

Der Gedanke liegt nahe, daß die Masernanergie zusammenhängt mit tuberkulinhemmenden Wirkungen, die von dem nunmehr im verlustreichen Kampf mit dem Organismus stehenden und unterliegenden Masernvirus ausgehen. In nicht veröffentlichten Versuchen hatten wir den Eindruck, als ob Masernserum aus der anergischen Periode mit Tuberkulin vermischt die Intracutanreaktion bei anderen allergischen Individuen hemme. Wenn dem wirklich so sein sollte, so ist es sicher nicht für die Masern spezifisch, denn wir sahen dasselbe bei der Verwendung von Varicellen- und Mumpsserum.

Einige Schwierigkeiten stehen der soeben entwickelten Vorstellung von der Masernwirkung auf die Tuberkulose noch entgegen. Es ist nicht leicht ersichtlich und bedarf unbeweisbarer Hilfhypothesen, warum die Masern nicht viel öfter, sondern nur ausnahmsweise die Tuberkulose aktivieren und es dürften andere Infektionskrankheiten, die nicht als Tuberkuloseschrittmacher gelten können, nicht dieselben Phänomene aufweisen. Eine Beobachtung von Heim und John, bei der mit Beginn eines Scharlachexanthems alte Pirquetreaktionen wieder aufflammten und 2 Tage später früher reaktionslose therapeutische

Tuberkulininjektionsstellen sich entzündlich veränderten, gehört streng genommen nicht hierher, denn diese Erscheinungen können besser als Anlockung des Exanthems durch vorher entzündete Hautstellen ähnlich wie bei den Masern gedeutet werden. v. Groer meint schließlich in der Aussprache zu Goebel-Herbsts Vortrag, daß die geschilderten Phänomene wahrscheinlich nicht spezifisch mit dem Masernerreger verbunden seien. Es gibt Sera — namentlich toxische, tierische und menschliche, inaktivierte Sera (von Schweinen und Neugeborenen) — welche Ähnliches in bezug auf die Verstärkung der Tuberkulinwirkung bewirken können. Er denkt an eine Steigerung der Toxizität des Masernserums während der Prodrome und betrachtet die Aktivierung tuberkulöser Erscheinungen während der Masernprodrome als negative Phase der nun folgenden Anergie. In ihren Auswirkungen ist bei der Annahme einer anderen Entstehung der Phänomene nichts geändert: Während der Masernprodrome können tuberkulöse Herde aktiviert werden und die Rolle der Masern der Tuberkulose gegenüber wird damit verständlicher.

Scharlach und Tuberkulose.

Nur wenige Autoren messen dem Scharlach einen Einfluß auf die Tuberkulose zu: Nach Thomas (1877) können Phthise und Miliartuberkulose eine Folge des Scharlachs sein. Nach der allgemeinen Ansicht laufen die beiden Krankheiten, wo sie zusammentreffen, indifferent nebeneinander her und beeinflussen sich gegenseitig nur in Ausnahmefällen. Das schließt nicht aus, daß der heftige Entzündungsreiz des Scharlachs eine etwa bestehende Skrofulose (aber keine bis dahin latente) vorübergehend zum Aufflammen bringen kann (Schloßmann und Meyer). Umgekehrt aber sahen Escherich und Schick eine Skrofulose während eines Scharlachs abheilen, eine Beobachtung, die sie als Ausnahme betrachten. Eine seltene Begebenheit im Verlauf eines Scharlachs ist das Auftreten dissimierter tuberkulöser Knötchen mit schließlich gutartigem Ablauf (Tobler, Philippson, Doutrelepout. Demetrescu-Baldovin (1922) steht unter den neueren Autoren ziemlich vereinsamt da mit seiner Mitteilung, daß während einer Epidemie sich 4mal bei der Sektion von schwerem Scharlach eine frische von einer alten latenten Hilusdrüsentuberkulose ausgehende Miliartuberkulose fand.

Unter meinem Material sind nur 4 Fälle von Scharlach bei tuberkulösen Kindern; 3 liefen unbeeinflusst ab; der 4., ein 7jähriger Knabe, der im März 1925 einen schweren Scharlach durchmachte, starb im Februar 1926 an einer Phthise mit kavernösem Zerfall. Hier den Scharlach zu der Tuberkulose in Beziehung zu bringen, wäre eine höchst gewagte Spekulation.

Die Allergie gegen Tuberkulin wird vom Scharlach beeinflusst; sie ist, für Hautreaktionen, während des exanthematischen Stadiums herabgesetzt, nicht aufgehoben (Rolly, Brandenburg, Molcyanow, Rozenblat, Lenneberg, Schloßmann-Meyer). Aus diesem Verhalten beim Scharlach ergibt sich wiederum, daß die Anergie gegen Tuberkulin, die im Verlauf einer Infektionskrankheit etwa auftritt, mit einer Resistenzverminderung gegenüber der Tuberkulose nichts gemein zu haben braucht.

Varicellen und Tuberkulose.

Etwas häufiger trifft die Aktivierung einer Tuberkulose mit einer Variellenerkrankung zusammen. Heubner meint, die Varicellen könnten bisweilen in analoger Weise wie die Masern eine Tuberkulose zur Folge haben. Er sah 2 mal freilich vorher schon kränkliche Kinder bald nach dem Überstehen der Varicellen einer Miliartuberkulose erliegen und einmal kurz nach Windpocken eine tuberkulöse Kniegelenkserkrankung auftreten. Überzeugend ist derartige nicht; viel näher liegt die Annahme, daß die Kinder, bei denen eine Miliartuberkulose oder eine Gonitis in Entwicklung waren, zufällig Varicellen bekamen und daß vielleicht, aber in ganz unspezifischer Weise, die Varicellen ungünstig gewirkt haben als weitere Beanspruchung der schon aufs äußerste angespannten Abwehrkräfte. Offenbar auf Grund dieser Heubnerschen Eindrücke hält auch Jochmann (1914) die Varicellen für gelegentliche Aktivatoren einer Tuberkulose. Viel bestimmter drückt sich Rolly (1911) aus, unter Anführung eines Beispiels: „Einen besonders ungünstigen Einfluß scheinen die Varicellen ganz ähnlich wie die Masern auf eine tuberkulöse Erkrankung auszuüben. Bei einem Teil der Patienten wird die tuberkulöse Erkrankung erst in der Rekonvaleszenz der Variellenerkrankung bemerkt, bei dem anderen Teil hatte vorher bereits in geringem Maß ein Bronchialkatarrh scheinbar gutartiger Natur bestanden. Die tuberkulöse Erkrankung wird durch die Varicellen gewöhnlich in einem solchen Maße verschlimmert, daß die Patienten meist sehr bald in der Folgezeit daran zugrunde gehen“. v. Mettenheim (1923), der dem Verhältnis von Varicellen zu Tuberkulose in einer Dissertation von Stroh (1919) nachgehen ließ, hat an Hand von 5 Fällen gleichfalls den Eindruck der spezifischen Verschlimmerung. Er weist hin auf die Beobachtung von Hamburger (1911), daß Varicellenbläschen bei einem tuberkulösen Kind gangränös werden können und daß ein Teil dieser Geschwüre als zerfallene Tuberkulide anzusehen sei, zumal Demme Tuberkelbacillen in ihnen nachweisen konnte.

Es wäre nicht erstaunlich und würde einen wirklichen Einfluß der Varicellen auf eine tuberkulöse Erkrankung nicht glaubhafter machen, wenn sich die Tuberkulinempfindlichkeit während des Exanthems als herabgesetzt erweise. Tatsächlich gibt es eine derartige Beobachtung, allerdings nur unregelmäßig und in ungleicher Stärke, von Cozzolino, der daraus, da Ähnliches auch bei anderen Infektionskrankheiten vorkommt, den Schluß zieht, daß die tuberkulöse Hypo- und Anergie unter solchen Verhältnissen nicht nur durch humorale Vorgänge bestimmt wird, sondern auch durch den Zustand der Haut.

Wir selbst verfügen über 48 Fälle von Varicellen bei tuberkulinpositiven Kindern, von denen 36 einen sicher aktiven Prozeß hatten. Zum großen Teil entstammen sie der Kinderheilstätte in Rastenberg. 46 mal gehen die Varicellen spurlos an der Tuberkulose vorüber, 1 mal schließt sich an sie ein Erythema nodosum und 1 mal wird reichlich 4 Wochen nach den Varicellen eine aktive Hilusdrüsentuberkulose und ein interlobäres Exsudat mit schneller Besserung und gutem Ausgang gefunden. In diesen beiden Fällen eine Aktivierung einer Tuberkulose anzunehmen, können wir uns nicht entschließen; nichts spricht gegen die Annahme, daß der tuberkulöse Prozeß, der beide Male gutartig blieb, ohne das Hinzutreten der Varicellen ganz ebenso abgelaufen wäre. Flick

lehnt die Möglichkeit eines ungünstigen Einflusses der Varicellen auf eine Tuberkulose entschieden ab und vermutet sogar eine Art von Antagonismus zwischen Tuberkulose und Windpocken. Er stützt sich dabei auf das große ihm zur Verfügung gestellte Material von Welch in Philadelphia, der bei etwa 5000 Fällen von Varicellen niemals eine Beeinflussung einer Tuberkulose gesehen hat.

Wir kommen, wenn wir das vorgetragene Material überblicken, zu dem Schluß, daß wenn eine so unentrinnbare Krankheit wie die Varizellen eine so häufige Krankheit wie die kindliche Tuberkulose irgendwie spezifisch beeinflussen würde, dafür sprechende Beobachtungen weit zahlreicher vorliegen müßten, als wir sie anführen konnten. Die Varizellen sind keine Aktivatoren der Tuberkulose.

Keuchhusten und Tuberkulose.

Schon aus der geschichtlichen Einleitung hat sich ergeben, daß gleich den Masern oder nächst ihnen von alters her der Keuchhusten als Förderer der Tuberkulose gilt. Nobécourt zitiert Willis, der schon 1682 den Keuchhusten die Vorhalle der Schwindsucht nannte. Beispiele aus neuerer und neuester Zeit sind: Strümpell (1883) bezeichnet die Lungentuberkulose als eine wichtige Nachkrankheit des Keuchhustens, indem entweder ein latenter Prozeß angefacht oder, wie Trousseau glaubte, eine leichtere Empfänglichkeit für die Infektion mit dem tuberkulösen Gift geschaffen werde. Henoch (1889) meint, daß selbst nach vollständiger Heilung in den Lungen oder Bronchialdrüsen Residuen zurückbleiben können, welche später den Ausgangspunkt einer Miliartuberkulose bilden. Sticker (1896) teilt ganz den Standpunkt, daß Keuchhusten sowohl eine vorhandene Tuberkulose verschlimmert, als auch der Neuinfektion den Boden bereitet. Heubner (1906) sah bei 187 Fällen von Keuchhusten 22 mit tödlichem Ausgang, davon 6 an Krämpfen, 8 an Capillarbronchitis und Bronchopneumonie und 8 an Tuberkulose. Er findet in seiner persönlichen Erfahrung die allgemein bekannte Tatsache bestätigt, daß der Keuchhusten wichtige Beziehungen zur Entstehung oder wenigstens Verschlimmerung der Bronchialdrüsen- und Lungentuberkulose besitzt. Nach P. Krause (1911) entwickelt sich recht häufig im Anschluß an überstandenen Keuchhusten eine Lungentuberkulose. Für Jochmann (1914) ist es kein seltenes Ereignis, daß eine Keuchhustenbronchitis oder Bronchopneumonie zum Aufflackern einer Mediastinaldrüsentuberkulose und Ausbreitung auf die Lunge Anlaß gibt. Aber auch ohne eine vorangehende Lungenkomplikation kann auf dem Boden eines Keuchhustens eine bestehende Drüsentuberkulose schnellen Fortgang nehmen oder zur Miliartuberkulose führen. Hutinel (1909) betrachtet nächst der Infektion der Bronchien die Tuberkulose als die wichtigste Komplikation des Keuchhustens, meist auftretend als tuberkulöse Bronchopneumonie, seltener als käsig-pneumonische, aber auch als Miliartuberkulose und als durch eine trügerische Scheinbesserung angekündigte Basilar meningitis. Auch Nobécourt (1924) zählt den Keuchhusten zu den Krankheiten, welche die Tuberkulose begünstigen; der Keuchhusten beeinflusst ebenso eine latente Tuberkulose wie er die Entwicklung einer manifesten Phthise beschleunigt, er versetzt der Tuberkulose einen Peitschenhieb. In 4,5% seiner Fälle von Keuchhusten sieht Nobécourt die Verschlimmerung einer Tuberkulose; zu demselben Ergebnis

kommen (zit. nach Nobécourt) Riellat und Barthez, sowie Weill und Pehu. Die Zahl der Tuberkulose-todesfälle des Keuchhustens beläuft sich nach Monraisse (1901) auf 0,84⁰/₀, nach Bonlade (1907) auf 1,76⁰/₀, nach Deschamps (1904) auf 1,23⁰/₀, nach Schemmer (1914) auf 2,46⁰/₀, nach d'Espine (1914) auf 2,17⁰/₀, nach Weill in Lyon (1921) auf 2,38⁰/₀.

So sind sich alle Autoren über die tuberkulosefördernden Eigenschaften des Keuchhustens, wenn auch das Ausmaß je nach dem Material des einzelnen verschieden groß ist, grundsätzlich einig, bis auf einmal ein großer Kenner des Keuchhustens, der über eine gewaltige Erfahrung verfügt, Pospischill (1921), erklärt, daß er bei Sektionen von an Keuchhusten gestorbener Kindern niemals etwas gefunden habe, das er als Förderung der Tuberkulose durch die Pertussis habe ansprechen können.

Bis jetzt hat dieser radikale und völlig ablehnende Standpunkt Pospischills nicht viele Anhänger gefunden. Knöpfelmacher (1923) gehört nicht unbedingt zu ihnen, denn er hält den Ausbruch einer Miliartuberkulose oder einer Basilar-meningitis im Anschluß an einen Keuchhusten für ein zwar seltenes aber doch vorkommendes Ereignis. Meyer und Burghard (1925) dagegen haben an dem großen Material der Düsseldorfer Kinderklinik keinen Anhaltspunkt dafür gefunden, daß der Keuchhusten für die Tuberkulose die unheilvolle Rolle spielt, die ihm zugeschrieben wird. Sie sahen niemals die Aktivierung einer Tuberkulose oder die Beschleunigung ihres Verlaufs, sondern höchstens das Auftreten von Phlyktänen und das Unterhalten der Skrofulose während eines Keuchhustens. „An den Todesursachen hat die Tuberkulose nur einen verschwindend geringen Anteil; von 220 Todesfällen waren nur 2 der Tuberkulose zuzuschreiben, einmal bestand eine Bauchfelltuberkulose, das zweitemal eine Miliartuberkulose“, von der es zweifelhaft war, ob sie nicht einer 3 Wochen vor dem Tod erworbenen Maserninfektion zur Last gelegt werden mußte. Bezüglich des Einflusses des Keuchhustens auf die extrapulmonale Tuberkulose äußert sich Moses (1927) sehr zurückhaltend. Eine Herabsetzung der Tuberkuloseimmunität durch die Pertussis könne nicht angenommen werden; 53 Kinder mit Knochen-, Gelenk- und Weichteiltuberkulose machten in der Anstalt Keuchhusten durch; 2 davon starben im Anschluß an die Pertussis, ohne daß man autoptisch auf eine Beeinflussung der Tuberkulose hätte schließen können. Von den übrigen 51 Kindern überstanden 47 den Keuchhusten ohne erkennbare Schädigung; ein Kind mit einer Tuberkulose des Ellbogengelenks zeigte kurz nach dem Ablauf der Pertussis einen Erguß im erkrankten Gelenk, ein Ereignis, das auch ohne Zwischenerkrankung nicht selten eintritt und 3 Kinder mit Spondylitis wiesen eine rein mechanische Verschlechterung des Lokalbefundes auf. Dem unbefangenen Leser kann es nicht zweifelhaft sein, daß in der Tat in den Fällen von Moses der Keuchhusten die Tuberkulose nicht tangiert hat. Wenn Monisett (1926) in einem Heim für tuberkulosegefährdete Kinder, wo unter 70 Insassen 12 Keuchhusten bekamen, keinen Einfluß auf den tuberkulösen Herd feststellen konnte, so erscheint sein Material für irgendeine Schlußfolgerung doch zu dürftig.

Wenn wir diesen Veröffentlichungen, welche die Gleichgültigkeit eines interkurrenten Keuchhustens für eine tuberkulöse Erkrankung zu erweisen scheinen, andere, seit der Monographie von Pospischill erschienene gegenüberhalten, so können wir dennoch nicht umhin, der Pertussis wenigstens einen Teil ihres

Rufes als Aktivator der Tuberkulose als berechtigt zuzuerkennen. Bergeron et Bourgarel (1927) konnten bei 12 von 19 Kindern, die in einer Lungenheilstätte an Keuchhusten erkrankten, eine Verschlechterung feststellen. Noch viel eindrucksvoller, weil durch den Sektionsbefund belegt, sind die Zahlen von Reiche aus dem Jahre 1921. Unter 66 Autopsien von Keuchhustenfällen im Alter bis zu 6 Jahren, darunter 30 Säuglinge, bei denen vor Ausbruch des Keuchhustens von einer Tuberkulose nichts bekannt gewesen war, fand sich 16mal eine frisch aufgeflamnte Tuberkulose, darunter 4mal eine Miliartuberkulose. Gottlieb und Möller (1923) sahen 8mal bei Säuglingen bzw. Kleinkindern die Kombination von Keuchhusten und Tuberkulose. Bei 3 Kindern führte die Pertussiskomplikation zu einer plötzlichen Ausbreitung der Tuberkulose; wo anfangs nur Primäraffekt und Hilusdrüsentuberkulose nachweisbar waren, kam es in unheimlich schneller Zeit zu Herdausbreitung, Phthise, tuberkulöser Meningitis und Exitus. Die Tuberkulosen von 4 Kindern bleiben durch den Keuchhusten unbeeinflusst, bei dem achten, 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kind lagen die Verhältnisse nicht klar. Die Deutung dieser Beobachtungen ist schwierig und ihre Auslegung nicht unanfechtbar zu gestalten: Daß 4 Säuglinge mit ihrer an sich schon zweifelhaften Prognose durch einen Keuchhusten keine Verschlimmerung der Tuberkulose erleiden, stellt die Pertussis in das Licht der Harmlosigkeit und den rapiden Verlauf der 3 zugrunde gegangenen Fälle könnte man, statt auf den Keuchhusten auch auf das junge Alter der Kinder beziehen. Ebenso gut aber kann man die akute und letale Verschlimmerung dem Keuchhusten zur Last legen.

Daß einerseits Pospischill mit seiner Lehre stark anfechtbar ist, andererseits die Beurteilung dieser Verhältnisse außerordentlich schwierig liegt, ergibt die statische Erfassung des Einflusses des Keuchhustens auf die Tuberkulose von Koenigsberger und Fuerst. Bei einer Zahl von 13 Kindern mit der Kombination beider Krankheiten im Alter von 0—2 Jahren wurde die Tuberkulose 9mal aktiviert. Daraus ohne weiteres auf den Einfluß des Keuchhustens zu schließen, ist aber bedenklich, weil so früh infizierte Kinder auch ohne Pertussis zum großen Teil zugrunde gehen. Besser zu ermessen und in positivem Sinne zu verwerten ist die Wirkung des Keuchhustens auf die Tuberkulose bei älteren Kindern von 2—14 Jahren: Von 61 solcher Fälle zeigten immerhin 6 = 10% im unmittelbaren Anschluß an den Keuchhusten Zeichen der Aktivierung eines bis dahin latenten Prozesses. Kleinschmidt hat durch seinen Schüler Brummer (1925) die Beziehungen Keuchhusten-Tuberkulose statistisch untersuchen lassen. Wenn das Ergebnis — unter 65 Sektionsfällen Tuberkulose bei 8 Kindern, darunter zweimal tuberkulöse Meningitis, dreimal Lymphdrüsentuberkulose als Nebenfund und dreimal klinisch schnell fortschreitende Lungentuberkulose — an die Zahlen Reiches auch nicht heranreicht, so erschiene es dort gezwungen, anzunehmen, daß in allen dieser Fälle die Tuberkulose ohne Keuchhusten denselben Verlauf genommen hätte. Bei manchen mag es der Fall sein, bei allen aber kaum.

Unser eigenes Material umfaßt 22 Kinder, die zu einer bestehenden tuberkulösen Infektion Keuchhusten bekamen. Wenn wir hiervon 4 Kinder unter 2 Jahren, bei denen dies Fortschreiten der Tuberkulose ebenso gut auf die frühe Infektion wie auf den Keuchhusten bezogen werden kann, für die Entscheidung unserer Fragestellung beiseite lassen, so bleibt nur 1 Fall von einem

2¹/₂jährigen Kind mit Mesenterialdrüsentuberkulose übrig, das, nachdem wochenlang in sichtlicher Besserung begriffen war, Keuchhusten erwarb und 6 Wochen später an Miliartuberkulose zugrunde ging. Bei 8 von unseren 22 Fällen folgten Masern und Keuchhusten dicht hintereinander; alle 8 zeigten keinerlei Aktivierung bzw. Verschlimmerung der Tuberkulose. Wenn wir schon den Masern grundsätzlich die Fähigkeit, Tuberkulose zu aktivieren, zuerkennen mußten, so erscheint beim Keuchhusten, da keine Addition eingetreten ist, diese Fähigkeit gering.

Wir kommen also zu dem Ergebnis: Offenbar vermag der Keuchhusten eine Tuberkulose ungünstig zu beeinflussen, aber in der Regel tut er es nicht. Sicher steht in dieser Beziehung der Keuchhusten hinter den Masern beträchtlich zurück.

Der Vollständigkeit halber sei angefügt, was wir über die Fähigkeit des Keuchhustens, die Allergie zu vermindern, wissen: Popper (1914) fand bei einem 6jährigen Knaben, der schon vorher an Phlyktänen litt, in den ersten 5 Wochen eines Keuchhustens die Pirquetsche Cutanreaktion — die vor der Pertussis nicht angestellt war — bei 2maliger Prüfung negativ; in der 6. Woche wurde sie positiv. v. Pirquet hält in der Aussprache zu Poppers Vortrag das Verschwinden der Tuberkulinreaktion bei Pertussis für selten, Hamburger (1912) glaubt, derartiges gelegentlich bei Keuchhusten beobachtet zu haben. Galli (1923), der im normalen Durchschnitt in 35—55% positive Tuberkulinreaktionen findet, sieht solche bei Keuchhusten nur in 14,6% der Fälle, und zwar ist die Anergie bei schwerem Keuchhusten häufiger festzustellen als bei leichtem. Bei 6 Kindern mit schwerer Pertussis ist der vorher positive Pirquet negativ geworden, bei 2 leichten Fällen wurde der vorher positive Pirquet negativ, die Intracutanprobe blieb aber positiv. Nobécourt (1924) fand bei 2 Kindern, die während eines Keuchhustens, an dem sie starben, negative Tuberkulinreaktionen gehabt hatten, bei der Sektion eine Tuberkulose (keine miliare). Zweimal sah er eine positive Cutanprobe während einer Pertussis vorübergehend negativ werden und führt an, daß auch Variot, Paiseau et Tixier, Patte, Schlemmer gelegentlich das gleiche beobachtet hätten. Schließlich gibt Kleinschmidt auf Grund von Erhebungen durch des Arts die Minderung der Reaktionsfähigkeit gegen Tuberkulin bei Keuchhusten zu, bestreitet aber nachdrücklich, daß dieses Verhalten häufig stärkere Grade annimmt.

Es kommt also sicher bisweilen eine Herabsetzung der Allergie bei Keuchhusten vor, aber der Stärke und vor allem der Gesetzmäßigkeit nach ist diese Verminderung der Reaktionsfähigkeit gegen Tuberkulin bei Keuchhusten mit der bei Masern nicht entfernt zu vergleichen. Es muß also die Förderung der Tuberkulose durch den Keuchhusten, da, wo sie eintritt, andere Ursachen haben; für die wahrscheinlichste gilt von jeher die mechanische durch die Erschütterung bei den Hustenanfällen.

Grippe (Influenza) und Tuberkulose.

Die bisher von uns erhobenen Feststellungen über den Einfluß von interkurrenten Infektionen auf die Tuberkulose des Kindesalters konnten sich, da es sich um vorwiegende Kinderkrankheiten handelt, auf die Erfahrungen beim

Kind fast ausschließlich beschränken. Bei der Grippe — ich nehme zwischen Grippe und Influenza in diesem Zusammenhang keine Trennung vor und scheidet auch nicht grundsätzlich die epidemischen Formen von den sog. banalen, da ich von der überragenden und allgemeinen Bedeutung des Influenzabacillus, nicht zuletzt durch die Arbeiten von Paul Schmidt und seiner Schule (siehe auch Barth, Herbst und Neumann), überzeugt bin — müssen die Erfahrungen am Erwachsenen ausgiebig mit herangezogen werden, weil sie die beim Kind weit aus überwiegen. In meinem eigenen Material finde ich nicht einen Fall, der für die Beeinflussung einer Tuberkulose durch Grippe im Kindesalter spräche.

Der große Kenner der Influenza Leichtenstern (1896) schreibt, daß der Verlauf der Lungentuberkulose durch die Influenza und ihre pneumonischen Komplikationen sehr häufig ungünstig beeinflusst werde. Schlummernde Tuberkulosen werden geweckt, zur Heilung neigende aufs Neue angefaßt. Dieser ungünstige Einfluß bleibt andererseits in vielen Fällen aus: „Nichtsdestoweniger haben aber doch auch zahlreiche Phthisiker nicht nur die einfache Influenza, sondern auch lobuläre und lobäre Pneumonien ebenso leicht überwunden wie Gesunde.“ Unter dem Eindruck der letzten Influenzapandemie von 1918/19, in der ein großes Sterben der Phthisiker und anderer gebrechlicher Leute einsetzte, kommt Jürgens zu wesentlich anderen Folgerungen als Leichtenstern: Der Phthisiker stirbt in der Regel nicht an der in ein akutes Stadium versetzten Tuberkulose, sondern weil sein durch die Tuberkulose geschwächter Organismus den Stürmen des Influenzainfekts nicht mehr gewachsen ist. Wiese (1919) mißt der Grippe überhaupt keinen sicheren Einfluß auf die Tuberkulose bei und damit stimmen viele andere Beobachter der letzten Pandemie überein und manche glauben sogar an eine unter Umständen günstige Wirkung auf die Tuberkulose. Von einer generellen Beeinflussung der Tuberkulose kann also keinesfalls die Rede sein, wenn auch in einzelnen Beobachtungskreisen (z. B. Schulte-Tiggens, Zehner, Gerwiener) deutliche Schädigungen durch die Grippe unverkennbar sind. Wohl sicher ungefährdet sind aber die gutartig chronisch verlaufenden und vorwiegend fibrösen Formen, während exsudative ulceröse Krankheitsbilder von rasch progredientem Charakter den Eindruck einer ausgesprochenen Neigung zur Verschlimmerung geben können (Zehner, Deiß).

Entscheidend für die Frage des Einflusses der Grippe auf die Tuberkulose ist das Urteil des pathologischen Anatomen, wenn es auch insofern einseitig sein muß, als ihm alle die Fälle entgehen müssen, wo die Grippe oder die Tuberkulose nicht zum Tode geführt haben. Eine Zusammenstellung anatomischer Befunde findet sich in der erschöpfenden Monographie von Kuczynski-Wolff über die Pathomorphologie und Pathogenese der Grippe (1921). An wichtigen Ergebnissen seien die folgenden angeführt: Much, Ulrici und Sommerfeld sahen bei 47 Patienten, die vor der Grippe gar nicht oder nur leicht lungenkrank zu sein schienen und die im dichten Anschluß an die Grippe an schweren Lungenerscheinungen erkrankten, anatomisch käsig Pneumonien. Die Autoren meinen, daß, morphologisch betrachtet, dann, wenn die Lokalisation des grippösen pathologischen Prozesses dazu führt, daß die Tuberkelbacillen aktiv werden, sie nach Einbruch in den Bronchialbaum bzw. in das Gefäßsystem um so eher eine überschnelle Aussaat erzeugen können, je mehr durch Resistenz-

verlust infolge der Grippe der Selbstschutz z. B. der Lungen erlischt. Weitere anatomische Befunde, welche die Möglichkeit des Auflackerns inaktiver Formen und der Ausbreitung aktiver Prozesse durch Inzutreten einer Grippe beweisen, sind erhoben worden von Dietrich, Versé, Miloslavich, Beneke, Borst, Marchand, Prein.

Auf Grund der pathologisch-anatomischen Beobachtungen können wir also sagen: Die Grippe kann eine Tuberkulose aktivieren und beschleunigen, während ebenso einwandfreie klinische Beobachtungen lehren, daß diese Fähigkeit der Grippe sich nicht regelmäßig und sogar in der Mehrzahl der Fälle nicht auswirkt. „Wahrscheinlich ist die Grippe nur dann von wesentlichem Einfluß auf den Zustand bestehender oder den Erwerb neuer tuberkulöser Infektionen, wenn sie von sich aus schwere Veränderungen in den Lungen setzt“ (Kuczyński-Wolff).

Bei dieser Lage der Dinge auf Grund der Forschung beim Erwachsenen ist beim Kind grundsätzlich Anderes kaum zu erwarten, es sei denn, daß die größere Gefährlichkeit der Tuberkulose für das frühe Lebensalter oder das jüngere Stadium, in dem sich die Tuberkulose beim Kinde befindet, andere Reaktionen bedingt. Zu erwarten wäre eine größere oder doch regelmäßiger zu beobachtende Gefährdung des tuberkulösen Kindes als des Erwachsenen durch den Einfluß der Grippe, aber das Gegenteil ist, wie wir schon andeuteten, der Fall. In der pädiatrischen Literatur, auch aus Zeiten epidemischen Auftretens der Grippe, spielen die Beziehungen zur Tuberkulose kaum eine Rolle. Schloß (1917) erlebte eine recht schwere Grippeepidemie auf einer Station mit 14 tuberkulösen Säuglingen, die wohl zu Anginen und Bronchitiden führte und in deren Verlauf die Charakteristica der Bronchialdrüsentuberkulose (bellender heiserer Husten und expiratorisches Keuchen) zum erstenmal auftraten, um später wieder zu verschwinden, die aber keine erkennbare Schädigung der Kinder hinterließ. Nach Hutinel (1920) kann die Grippe ähnlich wie die Masern, der Keuchhusten oder banale katarrhalische Erkrankungen gelegentlich ruhende tuberkulöse Herde des Kindes aktivieren, aber es ist dies ein seltenes Ereignis. Häufiger erzeugt die Grippe in der Umgebung vernarbter Lungenherde pseudo-tuberkulöse Erscheinungen mit guter Prognose. Knöpfelmacher (1918) schreibt der Grippe keinen Einfluß auf schleichende Tuberkulose zu, v. Barabas (1928) sah ebenfalls klinisch keinen Schaden der Grippe bei tuberkulösen Kindern. Er berichtet weiterhin über die Aufzeichnungen der Prosektur am Budapester staatlichen Kinderasyl, wo von September 1918 bis Mai 1920 nur bei 34 von 533 Kinderleichen mit Bronchopneumonien (von denen natürlich nur ein Teil Influenzainfektionen waren) tuberkulöse Veränderungen bestanden. Simon (1926) kennt eine Verschlechterung der Tuberkulose durch Grippe nur in fortgeschrittenen Fällen. Kleinschmidt, der die Gefahr einer Grippe für ein Tuberkulose infiziertes Kind ebenfalls nicht hoch einzuschätzen scheint, hält immerhin eine vorübergehende ungünstige Beeinflussung insofern für möglich, als derartige akzidentelle Infektionen das auslösende Moment für perihiläre Sekundärfiltrierungen (Redeker) werden können.

Die Grippe erinnert in ihrer Beziehung zur Tuberkulose lebhaft an die Masern: meist ist sie ohne Einfluß, in immerhin nicht seltenen Fällen aber ist, wenn wir an den Erwachsenen denken, eine Schädigung unverkennbar. Worin diese Verschiedenheit der Reaktion verschiedener Menschen auf die Summation

der beiden Infekte beruht, ist undurchsichtig, ebenso wie es, abgesehen von dem sicher nicht zu vernachlässigenden mechanischen Moment, unklar ist, warum einzelne Infektionskrankheiten die Resistenz gegen Tuberkulose häufiger beeinträchtigen als andere. Solche Fragen führen uns auf das Verhalten der tuberkulösen Allergie unter dem Einfluß der Grippe. Schiff (1918) glaubte festgestellt zu haben, daß, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, die Pirquetsche Cutanreaktion während der Influenza negativ ausfällt. Die Zeit bis zum Wiederauftreten positiver Reaktionen dauere verschieden lang, bis zur 4. Woche der Rekonvaleszenz und darüber hinaus. Etwas später machte Berliner eine gleichsinnige Mitteilung. Während der gesunde Erwachsene zu etwa 85% Pirquet-positiv reagiert, tut es der Grippekranke nur zu 19%. Nach Ablauf der Grippe hat eine Anzahl dieser Fälle eine positive Cutanreaktion. Die Komplementbindungsreaktion auf Antikörper gegen Alttuberkulin und Bacillenemulsion dagegen fällt bei Grippekranken ebenso oft positiv aus wie bei Gesunden, sogar da, wo während der Grippe die Cutanreaktion negativ geworden ist. Dennoch ist aus dem Eintreten der Tuberkulin-Hautanergie zu schließen, daß die Grippe die Resistenz gegen Tuberkulose herabsetzt.

Diese Befunde von Berliner und Schiff haben, obwohl (s. bei Nobécourt) auch einige französische Autoren sich gleichsinnig aussprechen, der Kritik nicht standhalten können: u. a. ist eine Anergie bei Grippe vermißt worden von Nobel, Knöpfelmacher. Müller findet die Cutanprobe bei Grippekranken nicht seltener positiv als bei Gesunden und negativ nur bei schwersten Fällen, wo dieses Verhalten auf die allgemeine Erschöpfung, ebenso wie bei einer Kachexie aus anderer Ursache, zu erklären sei. Es ist also das Verschwinden oder Nachlassen der Tuberkulinempfindlichkeit bei Grippe sicher eher die Ausnahme als die Regel und auf eine Anergie kann die Tuberkulosegefährdung durch Grippe keinesfalls bezogen werden. Auch das Verhalten der Partialantigene erlaubt keine Schlüsse auf die Tuberkulose-resistenz bei Grippe, denn sonst müßte eine Aktivierung viel häufiger zustande kommen: Much, Ulrici und Sommerfeld sahen in 45% Erlöschen der Reaktionen gegen einzelne Partigene, in 40% Abnahme oder Erlöschen der Reaktionen gegen alle Partigene und nur in 15% keine Veränderung der Immunitätsverhältnisse.

Typhus und Tuberkulose.

Der Typhus galt lange Zeit als Antagonist der Tuberkulose; heute noch steht z. B. Flick auf diesem Standpunkt, auf Grund persönlicher Mitteilungen des Pathologen Longstreth in Philadelphia, der während 20 Jahren niemals bei einer Typhusleiche eine Tuberkulose gesehen haben will. Widal hat mit dieser Vorstellung aufgeräumt und das Gegenteil gelehrt (zit. nach Hutinel): „der Typhus (wenn er einen Tuberkuloseinfizierten befällt) ergreift ihn als Tuberkulösen und verläßt ihn als Phthisiker.“ Nach Hutinel wird die Tuberkulose durch einen Typhus nur in Ausnahmefällen nicht beeinflusst und noch in der Rekonvaleszenz kann die Tuberkulose manifest werden, nicht nur der Lungen, sondern auch des Darmes, der Knochen und Meningen. Auch das Auftreten einer Tuberkulinunempfindlichkeit während des Typhus ist beschrieben worden von Nobécourt und, zitiert nach Nobécourt, von Mantoux, Paiseau

et Tixier. Während auch noch andere französische Autoren diese tuberkulosefördernde Eigenschaft des Typhus erwähnen, finde ich in der deutschen Literatur nur 2 derartige Hinweise: Ruehle beruft sich auf Bisch-Hirschfeld, der akute Miliartuberkulose sich unmittelbar an Abdominaltyphus anschliessen sah.

Henoch, der über 307 eigene Fälle von Kindertyphus verfügt, schreibt folgendes: „Durch Nachschübe der Bronchopneumonie kann der Verlauf sehr in die Länge gezogen werden. Die enorme Abmagerung . . . sind wohl geeignet, die Befürchtung des käsigen Zerfalls der Infiltration oder einer hinzutretenden akuten Tuberkulose zu erregen. Glücklicherweise ist aber diese Befürchtung nicht immer gerechtfertigt und es erfolgt vollständige Heilung“.

Wenn wir die starke Verbreitung des Typhus, allein heute noch in Deutschland, und die Häufigkeit der Tuberkulose bedenken, dann muß die Kombination beider Krankheiten dem Arzt wie dem Pathologen nicht ganz selten zu Gesicht kommen. Daß dennoch eine gegenseitige Beeinflussung außer in der französischen Literatur kaum diskutiert wird, beweist, daß eine Beziehung zwischen Typhus und Tuberkulose weder im günstigen noch im ungünstigen Sinn bestehen kann, die über die Grenze des wahrscheinlichen Fehlers hinausginge.

Syphilis und Tuberkulose.

Die Frage, ob und wie das Zusammentreffen von Syphilis und Tuberkulose auf jede der beiden Krankheiten wirkt, ist bei der Häufigkeit beider Infektionen ein altes Problem. Die Literatur darüber, soweit es sich um den Erwachsenen handelt, vollständig durchzusehen, ist hier nicht unsere Aufgabe und würde kaum der Erkenntnis förderlich sein, weil ganz sicher vor Einführung der Sero-diagnostik der Lues einer- und der Tuberkulin- und Röntgendiagnostik der Tuberkulose andererseits die Auseinanderhaltung der beiden Krankheiten, und nicht nur der pulmonalen Formen, schwierig oder sogar unmöglich war und Fehldeutungen nicht verhütet werden konnten. Noch 1922 betont Ritter die Unmöglichkeit, ein eindeutiges klinisches Bild der Lungensyphilis zu zeichnen und die noch größere Schwierigkeit, die Lungenlues von einer gleichzeitig bestehenden Lungentuberkulose zu trennen, auch mit Hilfe des Röntgenverfahrens. Wie viel weniger möglich war das zu der Zeit, wo sogar der pathologische Anatom, vor Entdeckung des Tuberkelbacillus und der *Spirochaeta pallida*, die tertiäre Lues von der Tuberkulose bisweilen nicht unterscheiden konnte.

Folgende Fragen, die in der Literatur aller Sprachen erörtert sind, ergeben sich: Disponiert die Lues zur Tuberkulose und wie wird eine Tuberkulose durch das Vorhandensein oder Hinzutreten einer Syphilis beeinflusst? Daß Lues zur Tuberkulose disponiere, glaubten die älteren Kliniker (Morgagni, Laennec, Fournier, Gerhardt, Penzold usw.); bei der heutigen Kenntnis von der Verbreitung der Infektion mit dem Tuberkelbacillus hat diese Frage, da sie unbeantwortbar ist, ihr Interesse verloren. Die Beeinflussung einer Tuberkulose durch eine gleichzeitige Syphilis ist nach zwei Seiten zu prüfen: die Lues kann das Fortschreiten der Tuberkulose begünstigen oder ihm entgegenwirken. Beobachtungen, die in jenem Sinn gedeutet werden können, sind z. B. von Etienne (1896), Patoir (1901) und Frei und Spitzer (1922) gemacht worden,

in Gestalt des Aufflammens von Lymphdrüsentuberkulose nach frischer luetischer Infektion. Das Primär- und Sekundärstadium der Syphilis soll vor allem für eine fortgeschrittene Tuberkulose besondere Gefahren bergen (Bernheim, Petresco u. a.); Wolf-Eisner, Grasser u. a. halten die akuten Stadien beider Krankheiten für das Schicksal der doppelt Infizierten bedenklich, nach Bandelier und Roepke begünstigt die Lues die Entwicklung der Tuberkulose im allgemeinen. Auf der anderen Seite soll die Lues eine Tuberkulose auch günstig beeinflussen können und umgekehrt (z. B. Portualis); Léon Bernard meint, daß wenigstens eine latente Lues die Tuberkulose nicht fördere. Den Dermatologen ist das gleichzeitige Vorkommen von Spirochäten und Tuberkelbacillen in Prozessen der Lymphdrüsen und Schleimhäute bekannt, ohne daß dabei eine besondere Art des Verlaufs zu beobachten wäre, die Rückschlüsse auf eine gegenteilige Beeinflussung gestattet.

Bei dieser Verschiedenheit der Auffassungen scheuen sich auch die Autoren der neuesten Zeit vor einer bestimmten Stellungnahme: Schröder (1918) schreibt zwar der Syphilis keine wesentlich disponierende Rolle für das Hervorrufen aktiver Lungentuberkulose zu, fürchtet aber eine Verschlechterung der Prognose der erstvorhandenen Krankheit, wenn eine Lues zu Tuberkulose oder umgekehrt hinzutritt. Raffauf und Lentrodt (1924) enthalten sich einer Ansicht, verlangen aber besondere Behandlungsmethoden, je nachdem, ob die Lues zu cirrhotisch-proliferativen oder zu exsudativen Lungentuberkulosen sich hinzugesellt. Auch R. F. Weiss (1923) lehnt eine ätiologische Beziehung zwischen den beiden Krankheiten ab. Die Reaktion des Tuberkulösen auf eine Lues sei, je nach dem Allgemeinzustand bzw. der Konstitution des Betroffenen, verschieden; es könne einerseits eine alte Tuberkulose durch eine Lues aktiviert oder eine aktive Form beschleunigt werden, bei kräftigen Patienten habe man andererseits bisweilen den Eindruck, als ob von der Lues geradezu eine Heilwirkung auf die Tuberkulose ausgehe.

Auch im Tierversuch hat man die gegenseitige Beeinflussung von Lues und Tuberkulose zu erkennen versucht. Frei und Spitzer (1922) infizierten syphilitische Kaninchen subcutan mit Tuberkelbacillen, ohne daß die Tuberkulose irgenwie anders als bei den Kontrolltieren verlief. Auch die luetische Infektion in Testes und Scrotum gestaltete sich bei tuberkulösen Tieren nicht anders als bei den gesunden Kontrollen. Ohnawa (zit. nach Epstein) hatte bei Doppelinfektion des Hodens von Kaninchen mit Lues und Tuberkulose den Eindruck, daß die Vorinfektion mit Tuberkulose zwar eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Lues erzeugt, daß dabei aber die Tuberkulose selbst ungünstiger verläuft. Andererseits zeige der luesinfizierte Hoden auch eine gewisse Steigerung der Immunität gegen Tuberkulose.

Wenn wir gesehen haben, daß die Beziehungen zwischen erworbener Syphilis und Tuberkulose beim Erwachsenen strittig sind, so ist das erst recht der Fall beim Kinde mit kongenitaler Lues. Auf die Notwendigkeit, an die Kombination von Tuberkulose und Lues congenita zu denken, da sie nicht so selten sei, macht neuestens auch G. Baer aufmerksam. Epstein, aus dessen Feder die letzte zusammenfassende Darstellung über diese Fragen stammt, gibt eine gute Übersicht über die Entwicklung und den jetzigen Stand des Problems. Die wenigen; von ihm noch nicht berücksichtigten oder später erschienenen Arbeiten sind

nicht in der Lage, irgendetwas Wesentliches dazuzutragen (Munro, Raiz, Litova-Fejn).

Schon früher (1889) hat Hochsinger auf die Beziehungen zwischen angeborener Syphilis und Tuberkulose geachtet und den Eindruck einer auffallenden Häufung von Lungentuberkulose und Basilar meningitis bei diesen Kindern gehabt. Daher und weil er später (1898) bei 4 Neugeborenen eine angeborene Tuberkulose zusammen mit einer Lues beobachtete, kam er zu der Ansicht, daß die Syphilis der Tuberkulose den Boden ebene, auch noch für die spätere Lebenszeit. Seine Erwartung, daß sich die Kombination von kongenitaler Lues und kongenitaler Tuberkulose, nachdem er die Aufmerksamkeit auf sie gelenkt hatte, öfter ereignen werde, hat sich nicht erfüllt. Nur Zarfl (1913) sah einen gleichartigen Fall bei einem 24 Tage alten Mädchen, über dessen weiteres Schicksal jedoch nichts bekannt ist. Ebenso wie Hochsinger sind von einer Disposition der Luetiker zur Tuberkulose überzeugt Pott, Karcher, Winfield (diese 3 zitiert nach Epstein); Sergent, Weiss, Caronia, Nasso, Hutinel et Merklen. Ricord, Fournier, Lugol (diese 3 zitiert nach Epstein) und Sergent halten sogar die Skrofulose für eine Form der Tuberkulose, die sich auf syphilitischem Terrain entwickelt. Nach Caronia ist die häufigste Form der Tuberkulose bei syphilitischen Kindern die Knochen- oder Gelenktuberkulose. 73% seiner Fälle mit dieser Tuberkuloselokalisierung sind luetisch (!). Die *Spirochaeta pallida* schaffe Kraft ihrer Tendenz zu Knochenveränderungen einen *Locus minoris resistentiae* für die Ansiedelung von Tuberkelbacillen. Hutinel und Merklen halten die Kinder mit Lues congenita für besonders disponiert zur tuberkulösen Meningitis. In 19% aller Fälle dieser Krankheit finden sie eine sichere Lues. Die Bevorzugung der nervösen Zentralorgane für luetische Veränderungen schaffe den Boden auch für die Ansiedelung der Tuberkelbacillen auf der weichen Hirnhaut.

Solchen Ansichten von einer ungünstigen Beeinflussung der Tuberkulose der Kinder durch die Erbsyphilis steht eine Anzahl Autoren mit guten Gründen entgegen. Nobécourt vermißt durchaus in seinen Beobachtungen jeden Anhalt für einen Einfluß der Lues auf den Verlauf der Tuberkulose und findet keine typischen Lokalisationen für diese bei der Doppelerkrankung. Bei Massenuntersuchungen auf tuberkulöse Infektion und kongenitale Lues sieht er positive Tuberkulinreaktionen bei Kindern mit positivem Wassermann weniger häufig als bei seronegativen und ebenso haben Kinder mit positiver Cutanprobe seltener einen positiven Wassermann als andere. Auch Génévrier sieht keine relative Häufung der Tuberkulose bei Luetikern und keine besondere Verlaufsform in den Fällen des Zusammentreffens. Ähnlich äußert sich Lereboullet, der der Lues, hierin übereinstimmend mit Etienne, Petresco, Sergent, Hutinel u. a., insofern eher einen günstigen als einen nachteiligen Einfluß auf eine gleichzeitige Tuberkulose zuschreibt, als die Neigung der Lues zu sklerosierenden Prozessen der Tuberkulose einen fibrösen Charakter verleihe. Auch Mikulowski spricht sich neuestens in diesem Sinne aus.

Bezüglich der Häufigkeit des Zusammentreffens von Erbsyphilis und Tuberkulose gehen die Statistiken aus verschiedenen Ländern weit auseinander. Je häufiger die Lues, desto häufiger natürlich auch ihre Kombination mit Tuberkulose. An der Spitze scheint weitaus die Bevölkerung von

Neapel zu marschieren. Nach Nasso haben dort von den in die Klinik aufgenommenen Kindern der ersten beiden Lebensjahre 25,6%, der vom 3.—12. Jahre 15% eine Lues. Von diesenluetischen Säuglingen sind 24,5% tuberkulös gegen 14,62% unter den nicht syphilitischen. Während Nasso in den Kombinationsfällen die Tuberkulose bösartiger verlaufen sieht, hat, auch bei Neapeler Kindern, De Angelis den Eindruck, daß die Doppelinfection, wenigstens wo sie keine klinischen Erscheinungen macht, die allgemeine Entwicklung der Kinder eher fördere als hemme.

In der deutschsprachigen Literatur ist man bezüglich der Häufigkeit des Zusammentreffens von kongenitaler Syphilis mit Tuberkulose und der Frage der gegenseitigen Beeinflussung vorsichtig und zurückhaltend. Über die ersten anders aussehenden Beobachtungen von Hochsinger ist schon berichtet worden. Zappert aber, der aus derselben Bevölkerung gleichfalls eine große Erfahrung über die Kindersyphilis besitzt, scheint ihrem Zusammentreffen mit Tuberkulose, gestützt auf frühere Autoren, z. B. Marty, keine Bedeutung beizumessen. Ritter findet unter 2620 tuberkulinpositiven Kindern nur 3 mit Lues congenita; auf höhere Zahlen allerdings kommt Rüscher, mit 18 seropositiven Kindern unter 120 tuberkulösen, von denen 4 eine klinisch nachweisbare Lues haben. Cassel sieht gleichfalls keine Verschlechterung der Prognose einer Tuberkulose, die mit Syphilis zusammentrifft. Im ganzen hat er diese Kombination offenkundig nur bei 3 Kindern gefunden. Als tuberkulinpositiv erwiesen sich im ganzen 9 von 52 Kindern mit Lues congenita; 4 davon hatten überhaupt keine Äußerungen der Tuberkulose, 2 hatten früher Phlyktänen gehabt.

Schließlich hat Epstein unter 11600 Säuglingen aus dem Material der deutschen Prager Kinderklinik von 1910—24 nur 13 gefunden, die gleichzeitig tuberkulin- und wassermannpositiv waren. Eine manifeste Lues hatten 9 von diesen 13 Säuglingen. So außerordentlich klein diese Zahl ist, so fällt an ihr doch auf, daß von 9 Kindern mit Lues und Tuberkulose 4 tuberkulöse Knochenherde haben, davon 2 im Alter von 5 Monaten. Zusammen mit den Fällen Hochsingers und Cassels haben also von 17 Kindern mit tuberkulös-syphilitischer Doppelinfection 5 eine Knochentuberkulose und davon 3 im ersten Halbjahr. Wenn wir die Angaben von Caronia mit heranziehen, so entsteht in der Tat der Eindruck, als ob die Kombination von Lues congenita mit Tuberkulose im frühen Säuglingsalter tuberkulöse Metastasen im Knochen begünstige (Epstein). Umgekehrt scheint bei der Kombination Lues-Tuberkulose auch eine gewisse Neigung zuluetischen Knochenaffektionen zu bestehen: von den 17 von Epstein zusammengestellten Fällen haben 6luetische Knochenherde.

Wenn wir aus unserem eigenen Material die 8 Fälle dazunehmen, in denen wir Syphilis und Tuberkulose vereint finden, ohne daß die mindeste gegenseitige Beeinflussung der beiden Infektionen zu erkennen wären, so gelangen wir zu dem Ergebnis, daß 1. die Doppelinfection mit angeborener Syphilis und Tuberkulose recht selten ist und daß dabei 2. die Tuberkulose nicht ungünstig, vielleicht sogar bisweilen günstig einflußt wird.

Allgemeine Ergebnisse.

Wenn wir zum Schluß den Versuch machen, aus unserer Zusammenstellung eine Folgerung zu ziehen, so würde sie folgendermaßen lauten: Nur zu einer Infektionskrankheit, den Masern, steht die Tuberkulose in besonderer und spezifischer Beziehung, während sie sich allen anderen gegenüber nicht anders verhält, wie sich 2 beliebige zusammentreffende Infektionen gegeneinander verhalten können. Dazu kommen, besonders beim Keuchhusten, bestimmte anatomische und mechanische Bedingungen mit entsprechenden Auswirkungen und von der Grippe und Influenza gilt in geringerem Maße dasselbe. Grundsätzlich wird jede interkurrente Infektion den Ablauf einer Tuberkulose beeinflussen können, so wie es z. B. für einen Typhuskranken nicht gleichgültig wäre, wenn er gleichzeitig eine andere Infektionskrankheit sich zuzöge. Daß verschiedene Infektionen, die gleichzeitig in demselben Organismus ablaufen, sich gegenseitig nicht unberührt lassen, ist eine alte und fast selbstverständliche Erkenntnis. Schon Heubner z. B. sah eine Verzögerung der Vaccineentwicklung durch interkurrente Masern, Hamburger und Schrey fanden Entsprechendes bei der Revaccination früher vaccinierter Kinder, Benjamin und Witzinger formulieren derartige Beziehungen mit dem Ausdruck der „Konkurrenz der Antigene“.

Je nach dem derzeitigen Immunitätsstand im ganzen und im einzelnen den Einzelinfekten gegenüber hat eine Doppelinfektion verschiedene Abläufe. Daher kommt es, daß der eine Beobachter an eine spezifische Bindung glaubt, die der andere ablehnen muß. Wenn wir heute überzeugende Beeinflussungen einer Tuberkulose auch durch Masern und Keuchhusten seltener sehen als frühere Autoren, so liegt das sicher zum großen Teil an der verbesserten Diagnose; wir können Tuberkulose von Tuberkuloseähnlichem klarer unterscheiden, als es älteren Generationen möglich war.

V. Pathologie und Klinik der sogenannten akuten diffusen Glomerulonephritis.

Von

E. Kylin-Jönköping (Schweden).

Mit 13 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		154
I. Die normale Anatomie und Physiologie der Capillaren		163
A. Der anatomische Bau der Capillaren		163
B. Die Contractilität der Capillaren und der Regulationsmechanismus des Capillarsystems		165
C. Die Peristaltik der Capillaren		169
D. Die Innervation der Capillaren		171
E. Die Durchdringbarkeitsverhältnisse des Capillarsystems		172
F. Die Hautcapillaren beim Menschen		174
II. Die pathologische Physiologie der Capillaren		176
III. Pathologische Anatomie bei der akuten diffusen Glomerulonephritis		179
IV. Ätiologie.		185
V. Pathogenese		189
VI. Symptomatologie		198
A. Die subjektiven Symptomen		198
B. Die objektiven Symptomen.		199
1. Capillardrucksteigerung		200
a) Während des präalbuminurischen Stadiums		200
b) Der Capillardruck bei der ausgebildeten Glomerulonephritis		202
2. Die arterielle Blutdrucksteigerung		203
a) Während des präalbuminurischen Stadiums		203
b) Während des Verlaufes der Glomerulonephritis		205
c) Während des Endstadiums der akuten Glomerulonephritis		210
3. Die Ödeme.		211
a) Die Pathogenese des Glomerulonephritisödems		212
b) Über die theoretische Erklärung zur Entstehung verschiedener Ödeme		213
c) Die chemische Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit		217
4. Störungen am Augenhintergrund		218
5. Die Eklampsie		221
6. Die Harnsymptome		224
7. Die Nierenfunktion		225
8. Das Verhalten des Blutes		226
VII. Der Krankheitsverlauf		226
VIII. Die Therapie		231
A. Gegen den Primärherd		231

	Seite
B. Gegen die eigentliche Glomerulonephritiskrankheit	231
1. Bei ganz leichten Fällen	233
2. Bei Fällen mit Niereninsuffizienz	235
3. Bei Fällen mit Eklampsie oder Eklampsiebereitschaft	236
C. Zusammenfassung über die Behandlung der akuten Glomerulonephritis .	238

Literatur.

- Abramson: Nord. intern. kongress, Kopenh. 1927.
- Aeby: Zbl. med. Wiss. 1865.
- Alwens: Dtsch. Arch. klin. Med. 98.
- und Moog: Das Verhalten des Herzens bei der akuten Nephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. 133 (1920).
- Arneth: Klinische und therapeutische Erfahrungen bei der Kriegsnephritis. Dtsch. med. Wschr. 1917, Nr 4/5.
- Arrak: Über Blutdruckschwankungen bei Nierenkrankheiten und ihre Ursachen. Z. klin. Med. 96, 453 (1923).
- Askenstedt, F. C.: Present Views Regarding High Blood-Pressure. Kentychy. Med. J. 1922.
- Auerbach: Zbl. med. Wiss. 1865.
- Über Capillaren des Froschmuskels, veröffentlicht in Breslau. Zg 22. Febr. 1865.
- und Eberth: Veröffentlicht in Med. Zbl. 1865, Nr 12/13.
- Aufrecht: Glomerulonephritis oder vasculäre Nephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. 53 u. 122.
- Zur Pathologie und Therapie der diffusen Nephritiden. Berlin 1918.
- Experimentelle Nephritis durch Harnsäure. Dtsch. Arch. klin. Med. 140, 1923.
- v. Basch: Über die Messung des Capillardruckes. Wien. klin. Rdsch. 1900, Nr 28/29.
- Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Capillardruck. Internat. Beitr. inn. Med. 1 (1902).
- Basler, A.: Untersuchungen über den Druck in den kleinsten Blutgefäßen der menschlichen Haut. Pflügers Arch. 144.
- Beale, L. P.: On the distribution of nerves to the elementare fibres of striped muscle. Trans. roy. Soc. Philos. 611. London 1860.
- Beckmann, K.: Über die Beziehungen zwischen Blutdruck, Capillardruck und Nierenveränderungen im Tierexperiment. Dtsch. Arch. klin. Med. 149, H. 3/5 (1925).
- Ödemstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. 135 (1921).
- Z. exper. Med. 29, H. 5/6.
- Über orthotische Albuminurie. Münch. med. Wschr. 1918.
- Belard: C. r. Soc. Biol. 1912.
- Berendt: Klin. Wschr. 1923, 2265.
- v. Bergmann: Über Hypertonie. Frankf. Ärzte-Ges. 1921.
- Die Blutdruckkrankheit als Problem. Jkurse ärztl. Fortbildg, Feb. 1924.
- Neue dtsh. Klin. 1928.
- Bergstrand: Zur Pathologie der Niere bei Insuffizienz derselben ohne Blutdrucksteigerung. Virchows Arch. 231 (1921).
- Om nefros och glomerulonephrit. Sv. Läk. sällsk. Hdl. 1923.
- Biedl, A.: Über experimentell erzeugte Änderungen der Gefäßweite. In Strichers Fragmente Geb. exper. Path. H. 1. Wien 1894.
- Bier, A.: Die Entstehung des Kollateralkreislaufs, I. Arch. path. Anat. 147 (1897).
- Die Entstehung des Kollateralkreislaufs, II. Arch. path. Anat. 153, 256, 444 (1898).
- Bremer: Die Nerven der Capillaren. Arch. mikrosk. Anat. 21 (1882).
- Britanischky und Weißmann-Leningrad: Über den Capillardruck. Ter. Arch. (russ.) 1926, 4, 149.
- Brook: Biochem. Z. 140.
- Brucke: Über den Gehalt des Liquor Cerebrospinalis an Zucker und Calcium. Dtsch. Arch. klin. Med. 148.

- Bruns: Z. klin. Med. **83**.
- Carrier, E. B.: Studies of the Physiology of Capillaries. Amer. J. Physiol. **61**.
- The reaction of the human skin capillaries to drugs and other stimuli. Ibid. **1922**.
- and P. B. Rehberg: Capillary and venous pressure in man. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **1922**.
- Chodominsky und Polak: Zit. Volhard.
- Cohnheim: Arch. path. Anat. **147**, 1. Teil.
- Über Entzündung und Eiterung. Arch. path. Anat. **40**, 1 (1867).
- Untersuchungen über die embolische Prozesse. Berlin 1872.
- Dale, H. H. and P. P. Laidlaw: The physiological action of β -iminazolyethylamine. J. of Physiol. **41**, 318 (1910).
- — Further observations on the action of β -iminazolyethylamine. J. of Physiol. **43**, 182 (1911).
- — Histamine shock. J. of Physiol. **52**, 355 (1919).
- and Richards, A. U.: The vasodilator action of histamine and of some other substances. J. of Physiol. **52**, 110 (1918).
- Laidlaw, D. and Richards: J. of Physiol. **1918**.
- Deneke: Über die Durchlässigkeit der Gefäßwände. Dtsch. Arch. klin. Med. **140**.
- Denis-Hobson: J. of. biol. Chem. **55**, 183, (1923).
- Dorner: Über Beziehungen zwischen Blutdruck und H_2O -Zufuhr, insbesondere der bei Feldnephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. **133**.
- Durig: Der arterielle Hochdruck. Ref. Kongr. Dtsch. Ges. inn. Med. Wien 1923.
- Duval und Hibbard: J. of. exper. Med. **44**, (1926).
- Ebbeke, U.: Die lokale vasomotorische Reaktion (l. v. R.) der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. **169**, 1—81 (1917).
- Eberth: Zbl. med. Wiss. **1865**.
- Über den Bau und die Entwicklung der Blutcapillare. Erste Abh.: Wirbeltiere. Würzburg. naturwiss. Z. **6**, 27 (1867).
- Über den Bau und die Entwicklung der Blutcapillare. Zweite Abh.: Wirbellose Tiere. Ebenda **84**.
- Strickers Handbuch der Gewebelehre I.
- Zu den Kontroversen über das Lungenepithel. Würzburg. naturwiss. Z. **5**, 84 (1864).
- Eichhorst: Über Impetigo-Nephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. **118** (1916).
- Elschnig, A.: Med. Klin. **1921**. Beitr. z. ärztl. Fortbildung **1927**.
- Eppinger und Kisch: Die Nephritisfrage. Wien 1923.
- Escherisch und Schück: Der Scharlach. Nothnagels Handbuch 1912.
- Ewald: Nierengefäßveränderungen. Virchows Arch. **71** (1877).
- Fahr, Th.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **6**. 1925.
- Zur Pathogenese der akuten Glomerulonephritis. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 18.
- Die Ursache der Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie. Dtsch. med. Wschr. **1917**.
- Über die Beziehung von Arteriolenklerose, Hypertonie und Herzhypertrophie. Virchows Arch. **229** (1922).
- Über herdförmige Glomerulonephritis. Virchows Arch. **225** u. Med. Klin. **1916**, Nr 5.
- Über chronische Nephritis und ihre Beziehungen zur Arteriosklerose. Virchows Arch. **1909**.
- Kurzer Beitrag zur Frage der Hypertonie. Berl. klin. Wschr. **1921**, 730.
- Über Nephrosklerose. Virchows Arch. **226**, 119.
- und Volhard: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914.
- Fischer, M. H.: Ödeme und Nephritis. New York 1921.
- Franke: Die Nierenkrankheiten im Felde. Feldärztl. Bl. 2. Armee **1916**, Nr 13/14.
- Beiträge zur Nephritisfrage. Dtsch. Arch. klin. Med. **122**.
- Frehse: Über die Dauer der chronischen Nephritis. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1543.
- Über den Blutdruck bei der Dyspnoe der Herzkranken. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 621.
- Frey: Die hämatogenen Nierenkrankheiten. Erg. inn. Med. **1920**.

- Friedemann, U. und H. Deicher: Weitere klinische und experimentelle Untersuchungen über den Scharlach. XII. Mitt. Die Pathogenese der Scharlachnephritis. Z. klin. Med. 108, H. 5/6.
- Friedenthal: Z. exper. Path. u. Ther. 19, H. 2.
- Galaverdin: La tension artérielle en clinique. Paris 1920.
- Gherardini, G. und M. Brasi: Studi clinici e sperimentali sulla ipertensione arteriosa. Klin. medica. 57 (1926).
- Glaser: Arch. f. Anat. 1914.
- Dtsch. Z. Nervenheilk. 50 (1914).
- Innervation der Blutgefäße in L. R. Müller: Das vegetative Nervensystem. Berlin: Julius Springer 1920.
- Goldmann: Über die Beeinflussung des Blutdruckes in den Capillaren. Pflügers Arch. 159.
- Gollwitzer-Meyer: Z. exper. Med. 46 (1925).
- Golubow: Beiträge zur Kenntnis des Baues von der Entwicklungsgeschichte der Capillargefäße des Frosches. Arch. mikrosk. Anat. (M. Schultze) 5, 49 (1889).
- Gonjaew: Arch. mikrosk. Anat. 11.
- Govaerts; Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 4, 161 (1924).
- Gowers: Brit. med. J. 9 (1876).
- Gräff: Über die Vorgänge im Beginn der Glomerulonephritis. Verh. dtsch. path. Ges., 21. Tagg. Freiburg 1926.
- Untersuchungen über das Verhalten der Leukozyten im Glomerulusgebiet bei der akuten Glomerulonephritis. Dtsch. med. Wschr. 1916, 36.
- Münch. med. Wschr. 1925, 2171.
- Groß: Frische Glomerulonephritis. Beitr. path. Anat. 65, 387 (1919).
- Grober: Über die Frage der doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Klin. Wschr. 1923, 232.
- Grzechowiak: Die medikamentöse Beeinflussung des Capillarkreislaufes am Fingernagelfalz. Mschr. Geburtsh. 62.
- Der Capillardruck, besonders während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Z. Geburtsh. 87.
- Guggenheimer: Das Verhalten von Herz und Gefäßsystem bei der akuten Glomerulonephritis der Kriegsteilnehmer. Z. klin. Med. 86.
- Ambardsche Konstante bei stationärer Hypertonie und angiosklerotische Schrumpfniere. Dtsch. Arch. klin. Med. 137.
- Göbel: Über die Schwankungen im Capillardruck. Klin. Wschr. 1923, Nr 50.
- Hagen: Die Schwankungen im Capillarkreislauf. Z. exper. Med. 14 (1921).
- Periodische konstitutionelle und pathologische Schwankungen im Verhalten der Blutcapillaren. Virchows Arch. 1922.
- Dtsch. med. Wschr. 1922, 1507.
- Hansen und Knack: Arch. Augenheilk. 1920.
- Hanssen, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. 67, 173 (1921).
- Über das Vorkommen von Fett im Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. 70 (1923).
- Zur Genese der Retinitis nephritica. Klin. Mbl. Augenheilk. 67 (1921).
- Zur Frage der Retinitis nephritica. Klin. Mbl. Augenheilk. 82 (1929).
- und A. v. Knack: Zur Frage der Retinitis nephritica. Klin. Mbl. Augenheilk. 59 (1917).
- Harrop and Krogh: J. of Physiol. 1920.
- Hasebroek: Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes. Jena 1914.
- Heidenhain, K.: Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflügers Arch. 43, Suppl.H. (1888).
- Versuche und Fragen zur Lymphbildung. Pflügers Arch. 49, 209 (1891).
- Heine, L.: Die Krankheiten des Auges in Zusammenhang mit der inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1921.
- Henius: Mikroskopische Capillarbeobachtung beim Menschen. In Krauß und Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten.
- Hering: Impetigonephritis. Zbl. inn. Med. 1922, Nr 39.

- Herxheimer: Akute Erkrankungen der Nieren (Feldnephritis). Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. Bd. 7, S. 25 u. 28.
- Nierenstudien II. Über Anfangsstadien der Glomerulonephritis. Beitr. path. Anat. **64**, 454.
- Heubner: Scharlachnephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. **23**.
- Über Vergiftung der Blutcapillaren. Arch. f. exper. Path. **56**, 370 (1907).
- Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Mannheim **1920**.
- Heuler: Zbl. med. Wiss. **1879**.
- Dtsch. Z. Chir. **4** (1874).
- Hinselmann: Die Eklampsie. Bonn 1924.
- Hisinger-Jägerskiöld: Capillarstudien bei perniziöser Anämie und einigen anderen Blutkrankheiten. Acta med. scand. (Stockh.) **56**.
- Hooker: The Functional activity of the capillaries and venules. Amer. J. Physiol. **54**, 30 (1920—21).
- Evidence of functional activity on the part of the capillaries and venules. Physiologic. Rev. **1**.
- and Danzer: Determination of the capillary blood pressure in man. Amer. J. Physiol. **1920**.
- D. R.: The effect of exercise upon the venous blood pressure. Amer. J. Physiol. **28**, 235 (1911).
- Horner: Verh. Kongr. inn. Med. **1908**.
- Der Blutdruck des Menschen. Wien und Leipzig 1913.
- Horniker, E.: Zur Frage der Retinitis nephritica. Bemerkungen zum gleichnamigen Aufsatz von R. Hanssen. Klin. Mbl. Augenheilk. **82** (1929).
- Graefes Arch. **105** (1921).
- Hoyer: Arch. Anat. u. Physiol. **1865**.
- Über unmittelbare Einmündung kleinster Arterien in Gefäßäste venösen Charakters. Arch. mikrosk. Anat. **13**, 603, Tafel 38—39.
- Hückel: Die Veränderungen im Beginn der diffusen Glomerulonephritis. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 35, 1524.
- Über eine seltene Form von frischester Glomerulonephritis. Virchows Arch. **268**, H. 2.
- Beitrag zu den Veränderungen im Beginn der diffusen Glomerulonephritis. Virchows Arch. **271**, H. 1.
- Hülse: Untersuchungen über gefäßverengende Stoffe im Blute bei Hypertonie. Zbl. inn. Med. **1922**.
- Zu Volhards Lehre von der akuten diffusen Glomerulonephritis. Dtsch. med. Wschr. **1920**, Nr 45.
- Zur Frage der Blutdrucksteigerung. Z. exper. Med. **30**.
- Untersuchungen über gefäßverengende Stoffe im Blute. Klin. Wschr. **1922**, Nr 43.
- Zur Frage der Blutdrucksteigerung. IV. Experimentelle Untersuchungen über sensibilisierende Eigenschaften des Hypertonikerblutes. Z. exper. Med. **39**, 413.
- und Litzner: Versuche über Nierendekapsulation. Zbl. inn. Med. **1925**, Nr 24.
- und Strauß: Zur Frage der Blutdruckssteigerung. Z. exper. Med. **39**.
- Hüsler: Zur Frage der Impetigonephritis. Klin. Wschr. **1922**, Nr 37, 1826; Mitt. Ges. inn. Med. Nov. **1920**.
- Hüssy: Die Schwangerschaft. Stuttgart: Ferdinand Enke 1923.
- Ivanoff: Zit. O. Müller.
- Iversen und Nakazawa: Über die Biochemie des Filtrationsödems. Biochem. Z. **191**.
- Jacobi, W.: Beobachtungen am peripheren Gefäßapparat unter lokaler Beeinflussung desselben durch pharmakologische Agentien. Arch. f. exper. Path. **86**, 49 (1920).
- Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund einer spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen durch Hydrozylionen. Arch. f. exper. Path. **88**, 333 (1921).
- Janssen: Dtsch. Arch. klin. Med. **154**.
- Jores: Dtsch. Arch. klin. Med. **94**, Virchows Arch. **178**, 221.
- Jungmann: Dtsch. med. Wschr. **1919**.
- Kriegsnephritis. Kongr. inn. Med. Warschau 1916.

- Kahler, H. und L. Sallmann: *Z. Augenheilk.* **57**, 386 (1925).
 — Die Blutdrucksteigerung, ihre Entstehung und ihr Mechanismus. *Erg. inn. Med.* **25** (1924).
- Kaliebe: *Münch. med. Wschr.* **1917**, 1086.
- Karl Herzog in Bayern: Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie des Auges bei Nierenleiden. Wiesbaden 1887.
- Katsch und Pansdorf: Schlafbewegung des Blutdruckes. *Münch. med. Wschr.* **1922**, Nr 50.
- Kauffmann: Pathologie des arteriellen Blutdruckes: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 3. Berlin: Julius Springer 1927.
- Kershner: *Amer. J. Ophthalm.* **2**, 177.
- Kessel: *Zbl. med. Wiss.* **1868**.
- Klebs: *Zit. O. Müller.*
- Klingmüller: Capillardruck und Nephritis. *Münch. med. Wschr.* **1923**, 349.
 — *Zbl. inn. Med.* **1925**.
 — Capillarstudien. Mitteilung II. Über Capillardruck. *Z. exper. Med.* **47**.
- Kisch: Bemerkungen zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung hoher Blutdruckwerte. *Med. klin.* **1922**.
- Knack: Kriegsnephritis. *Med. Klin.* **1916**, Nr 19/21.
- Koch: Vergleichende klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii. Teil I. Krankheitsforschg **4**, H. 3.
 — Teil II. II. Vergleich der Histologischen Befunde untereinander. *Krankheitsforschg* **4**, H. 4.
 — Teil III. Die akute diffuse Glomerulonephritis. *Krankheitsforschg* **5**, H. 3.
 — Fritz: Die akute diffuse Glomerulonephritis (Fortsetzung) Teil IV. *Krankheitsforschg* **5**, H. 6.
 — Klinische Beobachtungen bei Scharlachnephritis. *Z. f. klin. Med.* **102**.
- Kohn: Impetigonephritis. *Berl. klin. Wschr.* **1921**, Nr 2 u. 6.
- Kollert, V.: Über die Entstehungsbedingung der Feldnephritis. *Wien. klin. Wschr.* **1919**, Nr 8.
 — Entstehungs- und Heilungsbedingungen der Retinitis nephritica. *Z. klin. Med.* **106**, H. 3/4.
 — und Finger: *Wien. klin. Wschr.* **1918**, H. 28.
 — und Suchanek: Über den Primärherd bei der Nephritis. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, Nr 18.
- Koyanagy: Über die Pathogenese der Retinit. nephritica. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **80**.
- Kramer und Tisdall: *J. of biol. Chem.* **48** u. **53**.
- Krauß, H.: Der Capillardruck. *Slg klin. Vortr. N. F. Inn. Med.* Nr 237—39.
- v. Kries: Über den Druck in den Blutcapillaren der menschlichen Haut. *Ber. sächs. Ges. Wiss., Math.-physik. Kl.* **1875**.
- Krogh, A.: The regulation of the supply of blood to the right heart. *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **27**, 227 (1912).
 — Vaevenes Forsyning med Ilt og Capillarkredsløbet's Regulering. *K. D. Vid. Selsk. Biol. Med.* **1**, Nr 6 (1918).
 — The rate of diffusion of gases through animal tissues, with some remarks on the coefficient of invasion. *J. of Physiol.* **52**, 391 (1919).
 — The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. of Physiol.* **52**, 405 (1919).
 — The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation. *J. of Physiol.* **52**, 457 (1919).
 — Studies on the physiology of capillaries. I. The reaction to stimuli and the innervation of the blood vessels in the tongue of the frog. *J. of Physiol.* **53**, 399 (1920).
 — Fortsatte Studier over Kapillaerernes fysiologi, Det. kgl. Danske Videnskab. Selskab Biolog. meddelser **3** : **3**. 1921.
 — Studies on physiology of capillaries. II. The reaction to local stimuli of the blood vessels in the skin and web of the frog. *J. of Physiol.* **55**, 412 (1921).
 — and Herrop: *C. r. Acad. Biol.* **84**, 6 (1921).
 — — On the substance responsible for capillary tonus. *J. of Physiol.* **54**.
 — — Some observations on stasis and oedeme. *J. of Physiol.* **54** (1921).

- Krogh and Rehberg: Studies on the physiology of capillaries. III. The innervation of the blood vessels in the hind leg of the frog. *J. of Physiol.* **56**, 179 (1922).
- Anatomie und Physiologie der Capillarien. Berlin: Julius Springer 1924 und 1928.
- und Nakazawa: Beiträge zur Messung des colloidotischen Druckes in biologischer Flüssigkeit. *Biochem. Z.* **188**.
- Kuczynski: Nephritidenstudien (erste vorläufige Mitteilung). *Virchows Arch.* **227**, 186 (1920).
- Von den ersten Anfängen und der Heilung der Glomerulonephritis. *Krankheitsforschg* **1** (1925).
- Zweiter anatomischer Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis. *Krankheitsforschg* **3** (1926).
- v. Kupfer: Über Sternzellen in der Leber. *Arch. mikrosk. Anat.* **12**, 352—358 (1876).
- Über Sternzellen der Leber. *Anat. Anz.* **1898**, Erg.H. 80.
- Über die sog. Sternzellen der Säugetierleber. *Arch. mikrosk. Anat.* **54**, 254 (1899).
- Kürten: Nierendekapsulation bei akuter Nephritis. *Münch. med. Wschr.* **124**, Nr 39.
- Kylin, E.: Några kapillärtrycksstudier med en för ändmålet konstruerad apparat. Göteborg 1920.
- Studien über die Tagesvariationen des arteriellen Blutdruckes. *Zbl. inn. Med.* **1921**.
- Sur quelques cas illustrant la pression arterielle dans l'état pré-néphritique. *Acta med. scand.* (Stockh.) **55**.
- Ist die sog. akute diffuse Glomerulonephritis eine primäre diffuse Gefäßaffektion? *Zbl. inn. Med.* **1922**.
- Über die peristaltischen Bewegungen der Blutcapillaren. *Klin. Wschr.* **1923**, Nr 1.
- On clinical determination of capillary tension. *Acta med. scand.* (Stockholm) **57** (1923).
- Die Hypertoniekrankheiten. Stockholm 1923 und Berlin, Springer 1926.
- Über die N-Retention als blutdrucksteigernder Faktor. *Acta med. scand.* (Stockh.) **58**.
- Über die Milchtherapie bei gewissen Hypertoniezuständen. *Münch. med. Wschr.* **1925**.
- Die Messungen des Blutdruckes in den Capillaren. *Laboratoriumstechnik von Brugsch und Schittenhelm*, Bd. 3, 1928.
- Der Gehalt des Blutes an K. und Ca. *Acta med. scand. Suppl.* **XIX**.
- und Strandqvist: Über den kolloidosmotischen Druck des Bluteserums. (Im Druck.)
- Landerer, R.: Zur Frage des Capillardruckes. *Z. med. Klin.* **78** (1913).
- Langhans: Über die Veränderungen der Glomeruli bei Nephritis. *Virchows Arch.* **76** (1879).
- Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli und die akute Nephritis. *Virch. Arch.* **99**, 1885.
- Lapinski: *Virchows Arch.* **23** (1889).
- Larsson, S. W.: Choked disc in nephritis. *Acta ophthalm.* (Københ.) **1924**.
- Leber, Th.: Die Netzhauterkrankungen bei Nierenleiden. Graefe - Saemisch: Handbuch der Augenheilkunde. 2. Aufl. 7. A. H. 1. 1915.
- Graefes *Arch.* **70**, 200 (1909). — *Lo Cascir Ann. Oftalm.* **54**, 1 (1926).
- Leevenhoek: Zit. nach Rollet, *Handbuch der Physiologie* Bd. 4, S. 1.
- Leicher: Der Calciumgehalt des menschlichen Bluteserums und seine Beeinflussung durch Störungen der inneren Sekretion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**.
- Lichtwitz: Zur urinogenen Entstehung der Kriegsnephritis. *Dtsch. med. Wschr.* **1917**, Nr 28.
- Die Praxis der Nierenkrankheiten. *Fachbücher für Ärzte*. Berlin: Julius Springer 1921 u. 1925.
- Liebesny: *Pflügers Arch.* **1923**.
- Lindgren, P.: Neuroretinitis eclamptica. *Arch. f. Ophthalm.* **105**.
- Liquint: Calciumgehalt des Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 13.
- Ljungdahl och Ahlgren siehe Kylin: Das Verhalten des Capillardruckes. *Zbl. inn. Med.* **1920**.
- Loeb, R., Achtlej und Palmer: *J. gen. Physiol.* **4** (1921/22).
- Lombard: Der Blutdruck in den Capillaren und kleinen Venen der menschlichen Haut. *Zbl. Physiol.* **1911**.
- The blood pressure in the arterioles Capillaries and small veins of the human skin. *Amer. J. Physiol.* **29**, 335 (1912).

- Löhlein: Zur Pathogenese der Nierenkrankheiten. Eine Kritik der Volhardschen Lehre. Dtsch. med. Wschr. **1918**, Nr 31.
- Bemerkungen zur Feldnephritis. Med. Klin. **1916**, Nr 35.
- Machwitz, Hermann und Rosenberg: Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 36, 44 und 50 und Dtsch. med. Wschr. **1916**, Nr 44—46.
- — Klinische und funktionelle Studien über Nephritis. Münch. med. Wschr. **1919**.
- Magnus: Chirurgische wichtige Beobachtungen am Capillarkreislauf usw. Münch. med. Wschr. **1921**, 908.
- G.: Der Beginn der Entzündung im Bilde direkter Capillarbeobachtung. Arch. klin. Chir. **120**.
- Magnus-Alsleben: Über die Nephritis im Felde. Münch. med. Wschr. **1916**, 1774.
- Maier, F.: Nephritis bei Impetigo contagiosa. Münch. med. Wschr. **1917**, 215.
- Malpighi: Die Pulmonibus epistola 2, 1661, opera omnia Leyden 1687, 2.
- Marés: Capillaranatomie. Pflügers Arch. **165** (1916).
- Mayer, Laura: Zur Frage der akut-eiweißfreien Nephritis. Z. klin. Med. **99**.
- S.: Über die Struktur der capillaren Blutgefäße. Anat. Anz. **1899**.
- Sigm.: Studien zur Histologie und Physiologie des Blutgefäßsystems. II. Mitt. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III **93** (1886).
- Beiträge zur histologischen Technik. I. Mitt.: Die Methode der Methylenblaufärbung. Z. Mikrosk. **6**, 422 (1889).
- Anat. Anz. **6** (1889).
- Sigm.: Die Membrane perioesophagealis. Anat. Anz. **7**, 217 (1892).
- Die Blutgefäße in der Membrane hyaloidea des Froschauges. Naturwiss. Jb. „Lotos“ N. F. **14** (1893).
- Bemerkungen über die sog. Sternzellen der Leber und die Struktur der capillaren Blutgefäße. Anat. Anz. **16**, 180 (1899).
- Die Muskularisierung der capillaren Blutgefäße. Anat. Anz. **21**, 442 (1902).
- Meldolesi, G.: Studio clinico della pressione capillare. Cuore. **1926**.
- Michael, J. v.: Augenheilk. **2**, 1 (1899).
- Moog und Schürer: Die Blutdruckkurve der Kriegsnephritis. Dtsch. med. Wschr. **1919**.
- Moore, R. Foster: Brit. J. Ophthalm. **1917**.
- Moritz und Tabora: Arch. klin. Med. **98**.
- Munk: Zur Pathogenese der nephrotischen Schrumpfnieren. Virchows Arch. **226**, 81 (1919).
- Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren S. 204. Urban und Schwarzenberg 1918.
- Fortschritte auf dem Gebiete der hämatogenen Nierenkrankheiten. Erg. Med. **2** (1921).
- Erg. inn. Med. **1922**.
- Nierenerkrankungen. Berlin u. Wien: Urban und Schwarzenberg 1925.
- Müller, C.: Die Messung des Blutdrucks am Schlafenden als klinische Methode. Acta med. scand. (Stockh.) **51**.
- Akut nyresygdom uden urinforändringer. Tidsskr. norske Laegefor. **1917**.
- O.: Ergebnisse der Capillarmikroskopie am Menschen. Klin. Wschr. **1923**, 1197.
- und Glaser: Dtsch. Z. Nervenheilk. **46** (1913).
- und Weiß, Nickau und Parrisius: Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.
- Natansson: Über das Verhalten des Capillardruckes nach Massenumschnürungen. Inaug.-Diss. Königsberg 1886.
- Pflügers Arch. **39** (1886).
- Natus: Beiträge zur Lehre von der Stase. Virchows Arch. **199** (1910).
- Nelken und Steinitz: Über den Gehalt des Bluteserums an Calcium und Kalium bei Nierenkrankheiten. Z. klin. Med. **103**.
- Neuman: Berl. klin. Wschr. **1920**, Nr 35.
- Nevermann: Capillardruckmessungen. Klin. Wschr. **1924**, Nr 32.
- Nickau: Ergebnisse der Capillarbeobachtung an der Körperoberfläche. Erg. inn. Med. **22** (1922).
- Nicolai: Mechanik des Kreislaufs. Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen. Braunschweig 1909.
- Noguchi: Arch. f. exper. Path. **108**.

- Nonnenbruch: Die Therapie der Kriegsniere. Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 23, 611 u. 612.
- Niereferkrankungen im Felde. Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 31.
- Über extrarenale Ödemgenese. Dtsch. Arch. klin. Med. **136**, H. 3/4.
- Opin et Rochon-Duvigneand, J.: *Physiol. et Path. gén.* **1903**, 1081.
- Pansegrau, Ch.: Über die Netzhauterkrankungen bei Nierenkrankheiten. *Z. Augenheilk.* **51**, Berlin 1923.
- Parissius: *Pflügers Arch.* **191**, 1081 (1921).
- Capillarstudien bei Vasoneurosen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **72**, H. 5/6 (1921).
- Pel: *Zit. Volhard.*
- Pincus und Kramer: *J. of biol. chem.* **57** (1923).
- Pospischill und Weiß: Über Scharlach. 1911.
- Rajka, E.: Über das Messen des Capillardruckes an der menschlichen Haut mit Török-Rajka-Wesselyschen Capillartonometer. Sonderdruck aus **48**, H. 3/5.
- und E. Wessely: Über das Verhalten des Capillardruckes unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen, gemessen mit dem Török-Rajka-Wesselyschen Capillartonometer. *Z. exper. Med.* **57**, H. 1/2.
- Rehberg und Carrier: Concerning the reaction of the human skin capillaries to venous blood. *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **1922**.
- Ricker: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Julius Springer 1927.
- Robber: *Zit. O. Müller.*
- Rochon-Duvigneand: La Retinite alle Rapport. *Soc. franç. Ophthalm., Kongr.* **1912**.
- Romberg: Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Stuttgart 1921 u. 1925.
- Die Entwicklung der Lehre von der Hypertonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 49.
- Über den Blutdruck. *Arch. Augenheilk.* **1922**.
- Über Nephritis. *Med. Klin.* **1922**, Nr 2.
- Rominger: Untersuchungen über den Capillardruck bei Kindern. *Klin. Wschr.* **1922**.
- Über den arteriellen Blutdruck und den Capillardruck im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **73** (1923).
- Rosenberg: Die Nierenkrankheit. Berlin: S. Karger 1926.
- und Munther: Zur Frage der renalen oder extrarenalen Blutdrucksteigerung. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 42.
- Rotermund: Über den Capillardruck bei Arteriosklerose. Inaug.-Diss. Marburg 1904.
- Roth und Bloß: Über die experimentelle Nephritis. *Virchows Arch.* **238**.
- Rouget, Ch.: Note sur l'existence de globules du sang coloré chez plusieurs espèces d'invertébrés. *J. de Physiol. de Brown-Sequard* **1859**.
- Mémoire sur le développem., la structure et les propriétés physiologiques des capillaires sanguins et lymphatiques. *Arch. Physiol. norm. et path.* **5**, 604 (1873).
- Mémoire sur le développement de la tunique Contractile des vaisseaux. *C. r.* **79**, 559 (1874).
- Sur la Contractilité des capill. sanguins *C. r. d. l'acad. d. scienc.* **88**, 916 (1879).
- Roy and Brown: Neue Methode den Blutdruck in den Capillaren zu messen. *Verh. physiol. Ges. Berlin* **1878**.
- The blood pressure and its variations in the arterioles, capillaries and smaller venules. *J. of Physiol* **2**, 323 (1879-80).
- Runeberg: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **35** (1884).
- Schade: *Erg. inn. Med.* **32** (1927).
- und Claussen: *Z. klin. Med.* **100**.
- Schaffer, G.: On the existence within the liver cells of channels which can be directly injected from the blood vessels. *Proc. roy. Soc. Edinburgh* **24**, 65 (1902).
- Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920.
- Schieck, T.: Über Retinitis albuminurica. *Ber. 34. Verslg. ophthalm. Ges. Heidelberg* **1907**, 77.
- Die Pathogenese der Retinitis albuminurica. *Zbl. Ophthalm.* **21**, H. 1.
- Schiller, W.: Über den Einfluß der Temperatur auf den Druck in den Capillaren der Haut. *Physiol. Zbl.* **1911**.
- Schiötz, F.: Über Retinit. gravidarum et Amaurosis eclamptica. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **57**, Beil.-H.

- Schlayer: Die Behandlung der nierenkranken Heeresangehörigen. *Med. Klin.* **1918**, Nr 18.
- Über die Ausgänge der Kriegsnephritiden. *Med. Klin.* **1919**, Nr 39.
- Die Therapie der akuten Nephritis. *Jahresk. ärztl. Fortbildg* **1919**.
- Schlomka, G.: Untersuchungen über den Einfluß äußerer Abkühlungen auf die Nierentätigkeit. *Z. exper. Med.* **61**, H. 3/4 (1928).
- Secher: *Berl. klin. Wschr.* **1921**.
- Klinische Capillaruntersuchungen. *Acta med. scand. (Stockh.)* **56**.
- *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1921**.
- Severini, L.: *Ricerche sulla innervazione dei vasi sanguini.* Perugia 1878.
- *La contractilita dei vasi capillari in relazione ai due gas delle scambio materiale.* Perugia 1881.
- Siebeck: *Die Beurteilung und Behandlung der Nierenkranken.* Tübingen 1920.
- Sieben: *Zur Frage der Impetigonephritis.* *Klin. Wschr.* **1922**.
- Siegel: *Zit. Volhard.*
- Sörensen: *Z. klin. Med.* **18**.
- Spalteholz, W.: *Die Verteilung der Blutgefäße im Muskel.* *Abh. sächs. Ges. Wiss., Physik.-math. Kl.* **14**, 509 (1888).
- *Die Verteilung der Blutgefäße in der Haut.* *Arch. Anat. u. Physiol.* **1893**.
- Stadler und Kisch: *Z. Kreislaufforschg* **1927**, H. 12.
- Steinach und Kahn: *Echte Contractilität und motorische Innervation der Blutcapillaren.* *Pflügers Arch.* **97**, 105 (1903).
- Stilling: *Nephritis und Blutdruck.* *Arch. f. exper. Pathol.* **66**.
- Strauß: *Die Nephritiden.* 3. Aufl. Berlin 1920.
- Stricker: *Studien über Bau und Leben der capillaren Blutgefäße.* *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Mathem.-naturwiss. Kl. V, II* **1865**, 379.
- *Untersuchungen über die Contractilität der Capillaren.* *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien., Mathem.-naturwiss. Kl. III,* **79**, 313, (1876).
- *Vorlesungen über die allgemeine und experimentelle Pathologie.* Wien: Wilh. Braumüller 1877.
- *Untersuchungen über die capillaren Blutgefäße.* *Ksl. Akad. Wiss. Wien* **1865**.
- v. Szontagh: *Jb. Kinderheilk.* **107** (1924).
- Szontagh: *Jb. Kinderheilk.* **107**.
- Thaller und Draga: *Die Bewegungen der Hauptcapillaren.* *Wien. klin. Wschr.* **30**, Nr 22 (1917).
- Tigerstedt: *Physiologie des Kreislaufes.* Berlin und Leipzig **1922**.
- Tomita Chutaro: *Pflügers Arch. Physiol.* **116** (1907).
- Tomsa: *Zbl. med. Wiss.* **1868**.
- Töpfer: *Med. Klin.* **1917**, Nr 25.
- *Der heutige Stand in der Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten.* *Dtsch. med. Wschr.* **1923**.
- *Ursache und Übertragung der Kriegsnephritis.* *Med. Klin.* **1917**, Nr 25.
- Traube: *Zit. nach Leber.*
- Umber und Rosenberg: *Neuroretinitis albuminurica und Nierenkrankheit.* *Z. urol. Chir.* **12** (1923).
- *— Richtlinien in der Klinik der Nierenkrankheit.* *Berl. klin. Wschr.* **1916**, Nr 47 u. *Nord. med. Arch. (schwed.)* **53** (1920).
- Veil: *Erg. inn. Med.* **15** (1918).
- Volhard: *Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen.* Mohr und Staehelin: *Handbuch der inneren Medizin* 1918.
- *Der arterielle Hochdruck.* *Verh. Congr. inn. Med. Wien* **1923**.
- *Z. ärztl. Fortbildg.* **1920**, 130.
- *Bemerkungen zu der vorstehenden Mitteilung von Kylin:* *Zbl. inn. Med.* **1920**, Nr 29.
- *Über die Pathogenese der Nephritis.* *Krankheitsforschg* **1**, H. 4.
- *Über die Retinitis albuminurica.* *Ber.* **33**. *Verslg dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1922**, 422.
- und Fahr: *Die Brightsche Nierenkrankheit.* Berlin 1914.
- Volhard und Hülse: *Zur Frage der Blutdrucksteigerung.* *Z. exper. Med.* **38** (1923).

- Volterra, M.: Primi risultati di ricerche sulle alterazioni dell'albero capillare in nefropatie croniche. *Sperimentale u. Arch. di Biol.* 82, H. 3 (1928).
- Weiß: Beobachtung und mikrographische Darstellung der Hautcapillaren am lebernden Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 119.
- Über mikroskopische Capillarbeobachtungen. *Wien. klin. Wschr.* 1920.
- Verhalten der Hautcapillaren bei akuter Nephritis. *Münch. med. Wschr.* 1916, Nr 26.
- Wessely: Über Augenveränderungen bei Allgemeinerkrankungen im Felde. *Ber.* 40. *Verslg dtsch. ophthalm. Ges. Heidelberg* 1916, 172.
- Wickbom: Nephropathia acuta sine Albuminuria. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 162.
- Wimtrup, Bj: Beiträge zur Anatomie der Capillaren. I. Über contractile Elemente in der Gefäßwand der Blutcapillaren. *Z. Anat.* 65, 150.

I. Die normale Anatomie und Physiologie der Capillaren.

A. Der anatomische Bau der Capillaren.

Unter Capillaren verstehen wir die kleinsten Gefäßverzweigungen, die die Arterien mit den Venen verbinden. Zuerst von Malpighi und Leuwenhoek entdeckt, wurden sie anfangs als strukturlose homogene Röhren angesehen. Bidder stellte jedoch 1847 die Theorie auf, „daß die Capillaren aus Zellen bestehen, die nach Art von Epithelgebilden zu einer röhrenförmigen, glashellen Membran verschmolzen seien“. Während der Jahre 1865/66 wiesen mehrere Forscher, wie Ebert, Aeby, Hoyer, Klebs und Auerbach nach, daß Bidders Ansicht, die Capillaren seien durch Zellen aufgebaut, richtig wäre. Diese Zellen wären teils polygonal, teils spulförmig. Schaffer, Iwanoff und Ebert nehmen außerdem eine Adventitia darum an, „ein aus einer einfachen Zellenlage gebildetes Epithelrohr von verschiedenem Durchmesser“, das „der Hauptbestandteil der Blutgefäße ist“ (Ebert). Diese beiden letzterwähnten Forscher (Ebert und Iwanoff) beschreiben diese Adventitia als aus sternförmigen Zellen zusammengesetzt, die sich, miteinander anastomosierend, wie ein Netzwerk um das Epithelrohr schlingen.

Diese sternförmigen netzartig verzweigten Zellen bildeten den Gegenstand einer eingehenderen Untersuchung durch Rouget (1873). Er fand diese Zellen um alle Gefäße in der Membrana hyaloidea des Frosches herum, und zwar selbst in den aller kleinsten Capillaren. Diese Adventitia um die aller kleinsten Capillaren (von 30 μ Durchmesser) beschreibt er folgendermaßen:

„Des noyaux vésiculeux, ovoïdes, dirigés suivant l'axe du vaisseau, entourés d'une zone de protoplasma, d'où partent des prolongements ramifiés; les uns, ceux qui correspondent au bord du noyau, se portent transversalement vers les bords du vaisseau qu'ils contournent, pour s'unir à des ramifications semblables du côté opposé, et former des anneaux complets autour du tube vasculaire; les autres prolongements, qui correspondent aux extrémités du noyau, se portent d'abord obliquement vers les parties les plus rapprochées du bord de la gaine tubulaire et s'incurvent pour former d'autres anneaux; du sommet de l'extrémité ovoïde de chaque noyau, part un prolongement plus long dirigé suivant l'axe de vaisseau, et d'où se détachent successivement, comme les barbes, d'une plume, des filaments à direction transversale; ceux-ci, comme les précédents forment avec leur congénères, des anneaux périvasculaires. Notons ici un point très important: c'est que bien que plusieurs de ces filaments envoient

des anastomoses aux prolongements voisins, ou qu'un prolongement d'abord unique, se dédouble ensuite en deux, leur ordonnance générale en séries d'anneaux superposés montre une régularité et une symétrie qu'on ne rencontre pas d'ordinaire, dans les ramifications des cellules plasmatiques des tissus conjonctifs; le réseau formé par ces ramifications annulaires et leurs anastomoses est doublé par une membrane tubulaire amorphe, qui comble les vides du réseau, et se continue avec la membrane hyaloïde dont elle semble être un dédoublement. „Les gaines distendus par le liquide adsorbé présentent, sur le profil de leur bord, des bosselures alternant avec des étranglements: ceux-ci sont produits par les anneaux des ramifications cellulaires qui embrassent la gaine amorphe et font corps avec elle“.

Sigm. Mayer bestätigt 1902 diese Befunde von netzähnlich verzweigten Zellen um die Capillaren. Diese Zellen haben einen länglichen Kern, der in der Längsrichtung der Capillaren liegt. Das Protoplasma ist stark verzweigt und umfaßt die Capillaren mit vertikal gegen die Längsrichtung der Capillaren verlaufenden Zweigen. Mayer beschreibt diese Zellen in der Membrana hyaloïdea des Frosches auf folgende Weise: „— daß ein kontinuierlicher, in aller Deutlichkeit zutage liegender Übergang vorliegt von glatten Muskelfasern der Arterienwand, die erst noch Spindeln darstellen, die sich mehrfach teilen und um das Gefäßrohr herumschlingen, wobei der Kern senkrecht zur Gefäßachse steht, bis zu mehrfach verzweigten Zellen, deren Kern an den feinsten Capillaren, die aber noch aus Zellhaut und Grundhaut bestehen, nunmehr parallel zur Längsachse steht und von beiden Seiten feine Fädchen entsenden, von denen sich dann wiederum ringförmig oder faßreifenartig das Gefäßröhrchen umgürtende, sich teilende Reiserchen ablösen“.

In den Capillaren des Darmes und der Harnblase bei Rana und Salamandra findet er ähnliche Zellen: „Es liegen diskontinuierlich der Grundhaut äußere Gebilde aufgelagert, deren Kerne parallel der Längsachse der Capillare angeordnet sind und deren zugehörige Zellsubstanz sozusagen ausgeflossen ist derart, daß sie mit feinen senkrecht vom Kern ausstrahlenden und sich öfters teilenden Fädchen das Gefäßröhrchen wie Faßreifen umspannt“.

Mayer nimmt an, daß die Capillaren aus einem dreifachen Lager bestehen: „im Innersten ein Endothelrohr, bestehend aus polygonalen Zellen, darüber eine strukturlose Membran und obenauf diese verzweigten Sternzellen“. Diese letzteren sah er wie auch Rouget und Steinach und Kahn als muskulare Elemente an.

In dem letzten Dezennium hat Wimtrup (1922) wiederum den Befund verzweigter Zellen um die Capillaren bestätigt, und er bekräftigt vollständig die oben erwähnten Untersuchungen von Rouget und Mayer.

Wimtrup hat sowohl Capillaren von der Zunge, der Harnblase und der Schwimmhaut des Frosches wie auch von dem sehr durchsichtigen Schwanz von Larven des Triton punctatus und der Rena fusca untersucht.

Über seine Untersuchungen berichtet er folgendermaßen:

„Betrachtet man eine Capillare unter schwacher oder mittelstarker Vergrößerung, so sieht man auf gewöhnlichem hämatoxylineosingefärbten Präparat die Wände der Capillare als zwei bräunliche, einigermaßen geradlinig verlaufende Linien. Mit Zwischenräumen sieht man in diesen Konturlinien Kerne und

im Lumen der Capillare Blutkörperchen. Hat man nur eine schwache Kernfärbung mit Hämatoxylin angewandt, so sieht man das Basischromatin in diesen Kernen der Wand mit einem graublauen Tone gefärbt, und der ganze Kern zeigt eine recht regelmäßige Begrenzung, zwischen oval oder in der Längsrichtung des Gefäßes mehr langgestreckt und breit mit abgerundeten Enden wechselnd. Diese sind die wohlbekannteren Endothelzellkerne“.

Auf diesen Endothelzellen und außerhalb der Capillarkonturen sieht man andere Zellkerne von festerem Aussehen. Diese sind im Querschnitt kreisrund, während die Endothelkerne leicht plattgedrückt sind. Diese außen über den Capillaren lagernden Zellkerne sind langgestreckt, in der Längsachse parallel mit den Capillaren oder etwas schräg im Verhältnis zur Längsachse. Diese Kerne werden von einem bei stärkerer Vergrößerung sichtbaren Protoplasma umgeben, das außen über den Capillaren lagert. Dieses Protoplasma schiebt verzweigte Ausläufer aus, die zum größten Teile vertikal zur Längsachse der Capillare gehen. Die Ausläufer sind so lang, „daß sie mit denen der entgegengesetzten Seite zusammenstoßen, so daß die Capillare an dieser Stelle ganz von der betreffenden Zelle und deren Protoplasmaausläufern umklammert ist“.

Diese Rougetschen Zellen liegen in den Capillaren der Froschzunge so nahe beieinander, daß sie mit ihren Ausläufern einander berühren, während sie in den Capillaren der Schwimnhaut etwas vereinzelter vorhanden sind.

Auf menschlichen Capillaren sind die fraglichen verzweigten Zellen von Wimtrup später gefunden und zwar sowohl im interstitiellen Bindegewebe als auch in den Hautgefäßen.

B. Die Contractilität der Capillaren und der Regulationsmechanismus des Capillarsystems.

Im Jahre 1865 teilte Stricker mit, er habe in der Blinkhaut des Frosches Capillarkontraktionen wahrgenommen. Mit dieser Mitteilung wurde eine Debatte über die Contractilität der Capillaren eröffnet, die erst in den allerletzten Jahren dank der Beweise, die Kroghs Untersuchungen erbracht haben, abgeschlossen werden konnte.

Golubew und Tarchanoff bestätigten Strickers Befund und konnten außerdem hinzufügen, daß die Kontraktionen durch elektrische Reizung hervorgerufen werden können. Im Jahre 1876 bekräftigte Stricker auch diese Angabe. Nach Stricker sollen die Kontraktionen durch Veränderungen in den Capillarwänden verursacht werden: „Die Verengung des Lumens erfolgt nur durch eine Verdickung der Wände“. Dieser Ansicht schlossen sich Roy und Brown wie auch Marés an. Der letztere erweiterte die Ansicht noch dahin, daß er annahm, daß die Capillarwände abwechselnd Flüssigkeit aufnahmen und abgaben und auf diese Weise ihre Dicke veränderten. Er schreibt: „Die Anschwellung der Capillarepithelien erfolgt zweifellos durch Wasseraufnahme aus dem Blutplasma, und zwar durch Quellung der Protoplasmakolloide; durch nachfolgende Abquellung kann das Wasser an das Gewebe weitergegeben werden“.

Biedl beobachtete nach Durchspülung mit warmem Wasser Kontraktionen in den Capillaren zunächst auf einer kreisförmigen Stelle und dann auch auf

dem angrenzenden Gebiet. Schließlich wurde die ganze Capillare gleichförmig kontrahiert. Severini stellte das gleiche Verhältnis nach erhöhter Sauerstoffzufuhr fest. Nach Zufuhr von Kohlensäure dagegen wurden die Capillaren erweitert. Chutaro Tomita hat diese Befunde bestätigt.

Steinach und Kahn (1903) reizten die Capillaren in der Nickhaut des Frosches und im Omentum von Katzen und Meerschweinchen elektrisch. Sie beobachteten dabei, wie die Capillaren kontrahiert wurden, wobei das Blut aus ihnen herausgepreßt wurde. Zuweilen blieben Blutkörperchen zurück, wobei sie erheblich deformiert und zusammengepreßt wurden. Als die Reizung aufhörte, erweiterten die Capillaren sich wieder. Durch Reizung des isolierten Grenzstrangs verursachten Steinach und Kahn auch Capillarkontraktionen: „Durch Reizung des isolierten Grenzstranges des Sympathicus, welcher Gefäßnerven für die Nickhaut führt, glückte es uns, echte Capillaren zur Kontraktion zu bringen“, sagen sie. Diese beiden Forscher nehmen an, daß die Kontraktionen durch die früher erwähnten Korbzellen hervorgerufen werden.

Die endgültigen Beweise für die Contractilität und besondere Regulationsmechanismen des Capillarsystems sind von Krogh durch seine während der Jahre 1918—1922 herausgegebenen Untersuchungen erbracht worden.

Krogh ging von Untersuchungen über die Sauerstoffversorgung der Gewebe aus. Unter anderem rechnete er hierzu die Capillaren in einem gewissen Muskelgebiet und fand dabei, daß in einem ruhenden Muskel nur eine geringe Anzahl für die Blutströmung offen war. Wurde dagegen ein Muskel einige Sekunden tetanisiert oder mit einem Glasstab gereizt, so tauchten eine Menge Capillaren auf, und die Blutströmung durch sie hindurch wurde für eine Weile recht lebhaft. Später verschwand eine Capillare nach der andern wieder, und nur eine geringe Anzahl blieb sichtbar.

Diese Untersuchungen bestätigten mithin, was man schon früher durch Angaben von Heubner, Dale, Nicolai u. a. wußte, daß normalerweise nur eine geringe Anzahl von Capillaren von Blut durchströmt wird, daß die anderen aber bei Bedarf geöffnet werden können.

Da es nicht möglich war, an lebenden intakten Muskeln sichere Ergebnisse über das Verhältnis zwischen offenen und geschlossenen Capillaren unter ungleichen Umständen zu erlangen, untersuchte Krogh auch an fixiertem Material. Um die Capillaren, die lebend unmittelbar vor der Fixierung des Gewebes offen gestanden hatten, leichter zu finden, spritzte er intravenös eine Tusche-lösung ein. Die Capillaren, die offen gestanden hatten, wurden hierbei schwarz gefärbt und waren infolgedessen leichter aufzufinden. Krogh stellte nun fest, daß die im ruhenden Muskel offenen Capillaren, die wie erwähnt, gering an Zahl waren, sehr gleichmäßig mit gleichgroßen Abständen voneinander verteilt waren. Im arbeitenden Muskel waren die Abstände zwischen den Capillaren bedeutend geringer und die Anzahl größer. Außerdem war der Durchmesser der Capillaren im ruhenden Muskel bedeutend geringer als im arbeitenden.

Die Blutkörperchen gehen durch nicht allzu enge Capillaren ein wenig zusammengerollt, jedoch ohne verlängert zu werden, hindurch. In engeren Gefäßen dagegen können sie so zusammengepreßt werden, daß sie die Form einer Wurst mit bis zu 18μ Länge (gegen einen normalen Durchmesser von 7.2μ) annehmen.

An den in den Zungenpapillen des Frosches vorhandenen Capillaren stellte Krogh den gleichen selbstständigen Reaktionsmechanismus fest. Er ließ die Zunge auf einer Glasscheibe aufliegen und betrachtete sie unter dem Mikroskop. Sofort nach Ausbreiten der Zunge waren die Capillaren in großer Anzahl offen und der Blutstrom durch sie hindurch sehr lebhaft. Nach einer Weile verlangsamte sich der Blutstrom; gleichzeitig verschwand eine Capillare nach der anderen, nachdem sie immer schmaler geworden war. Durch Reizung mit einer Nadel konnten die Capillaren leicht wieder zur Ausdehnung und der Blutstrom durch sie hindurch wieder in Gang gebracht werden. In einer späteren Arbeit hat Krogh auch gezeigt, daß die Capillaren in der Froschhaut das gleiche selbständige Kontraktionsvermögen erhalten. Indessen steht hier die Mehrzahl der Capillaren offen. Nach Untersuchungen von Carrier und Kylin gilt das gleiche Verhältnis für die Capillaren in der menschlichen Haut.

Durch Reizung einzelner Capillaren mit einer feinen Nadel kann man, wie Krogh bewiesen hat, sie zu völliger oder nur teilweiser Erweiterung bringen. Kratzt man mit der Nadel an einer kleinen Vene entlang, so kann man beobachten, wie, von der Vene ausgehend, sich eine Capillare öffnet. Wenn man mehr ritzt, so öffnet sie sich weiter und wird von der Vene aus mit Blut gefüllt. Auf diese Weise kann man es dahin bringen, daß sie sich so weit öffnet, daß sie bis zur Arterie herankommt und der Blutstrom von dieser durch die Capillare in Fluß kommt. Dieser Versuch zeigt, daß der Venendruck genügt, eine erweiterte Capillare zu füllen, daß aber der Blutdruck in der Arterie sie nicht zu öffnen vermag. Die Capillarerweiterung kann daher keine Folge von Druck in den Arterien sein.

Durch chemische Reizung mit einer Anzahl Stoffen wie Uretan, Cocain, schwacher Säurelösung, Nicotin usw. erhielt Krogh das gleiche Ergebnis wie mit mechanischer Reizung.

Aus diesem Experiment zog Krogh die Schlußfolgerung, daß die Capillaren eine selbständige Contractilität und einen eigenen Regulationsmechanismus besitzen, durch den das Capillarsystem unabhängig von den Arterien reguliert wird.

Diese Resultate Kroghs wurden durch Untersuchungen von Hagen bestätigt. Er reizte auf mechanische Weise die Capillaren in der menschlichen Haut sowohl wie im Ohr des Kaninchens und stellte fest, daß eine leichte Reizung Capillardilatation und eine kräftigere Arterienkontraktion mit darauffolgender Stockung der Blutströmung in den Capillaren ergab. Nach einigen Augenblicken wurden jedoch die roten Blutkörperchen aus den Capillaren getrieben, und die letzteren standen darauf 2—15 Minuten leer. In weitergeführten Untersuchungen laborierte Hagen auch mit Froschzungen, und seine Ergebnisse stimmen mit Kroghs schon erwähnten überein.

Die Untersuchungen von Magnus haben zu dem gleichen Resultat geführt. Er stach eine Nadel bis „eben zur Schmerzempfindung“ in die Fingerhaut eines Menschen. Die Capillaren in der Nähe der Stichstelle verschwanden sofort, die in einer Randzone herumgelegenen erweiterten sich und wurden mit Blut gefüllt. Nach einigen Minuten änderte sich das Verhältnis, so daß in dem anämischen Gebiet eine Capillare nach der andern auftauchte. Bald war das anämische Gebiet statt dessen hyperämisch. Seine Ergebnisse kann ich auf Grund eigener Erfahrung bestätigen.

Seine Befunde entsprechen dem, was wir seit langem unter der Bezeichnung Dermographismus kennen. Diese Reaktion beschreibt Carrier so, daß die Capillaren nach der Reizung erst geöffnet und dann nach 15 Sekunden wieder geschlossen werden. Wahrscheinlich kann die Reaktion ungleich verlaufen.

Durch seine Untersuchungen hatte Krogh, wie oben erwähnt, gezeigt, daß die Capillaren im arbeitenden Muskel in größerer Anzahl offen waren als im ruhenden. Wenn ein Muskel zur Ruhe gebracht wurde, kontrahierten sich die Capillaren also. Er nahm daher an, daß irgendein chemischer Stoff im Blute die Kontraktion der Capillaren verursacht. Um sich von der Richtigkeit dieser Annahme zu überzeugen, unterband er in der Froschzunge einen Arterienzweig. Als dieser nach einer Weile wieder für den Blutstrom geöffnet wurde, kam eine Hyperämie mit Erweiterung der Arterien sowohl wie der Capillaren zustande. Dieser Umstand, daß nach einer Absperrung des Blutstroms Hyperämie im berührten Gefäßgebiet auftritt, nachdem der Blutstrom wieder freigelassen worden ist, war indessen seit langem bekannt, und in diesem Zusammenhang dürfte ein Hinweis auf Biers bekannte Untersuchungen angezeigt erscheinen. Schon lange hatte man geglaubt, daß die Hyperämie auf einem Sauerstoffhunger des Gewebes beruhe. Krogh zeigte indessen, daß die Sauerstoffversorgung in der Entstehung dieser Hyperämie keine Rolle spielte. Dagegen hat er durch Versuche bewiesen, daß ein noch unbekannter Stoff im Blute die Fähigkeit besitzt, die Capillaren zu kontrahieren. (Später hat er gewisse Belege dafür vorgebracht, daß dieser Stoff Pituitrin ist.)

Seine Versuchsanordnung war folgende: Eine Kanüle wurde in die Arteria femoralis beim Frosche eingeführt und Flüssigkeiten und Lösungen unter geeignetem Druck durch die Gefäße des in Frage kommenden Beines hindurchgespült. Es zeigte sich, daß Ringer-Lösung die Kontraktionsfähigkeit der Capillaren nicht aufhalten konnte, wohl aber defibriniertes Ochsenblut ebenso wie Serum aus diesem Blut. Wurde ein Ringer-Lösung enthaltendes Kolloidumsäckchen in defibriniertes Ochsenblut getaucht, so erhielt die Salzlösung nach Dialyse von einigen Stunden die gleiche Fähigkeit wie das Ochsenblut selbst.

Es ist mithin bewiesen, daß die Capillaren selbständige Contractilität und Regulationsmechanismen besitzen. Von größter Bedeutung wurde danach, die contractilen Elemente anatomisch kennen zu lernen. In bezug auf diese Frage haben sich schon seit langem zwei abweichende Ansichten gegenüber gestanden, nämlich

1. daß die Kontraktionen von den Endothelzellen selbst verursacht werden,
2. daß contractile Elemente um die Capillaren die Zusammenziehungen herbeiführen.

Die erstgenannte Ansicht wird von Stricker, Golubew, Tarchanoff, Marés und Heidenhain, Roy und Brown, Hagen u. a. vertreten.

Die andere Meinung stützt sich auf das Vorkommen verzweigter Zellen um die Capillaren herum, welche, wie erwähnt, zuerst von Rouget und später von Meyer und Wimtrup nachgewiesen worden sind. Der letztgenannte Forscher hat auch den Beweis dafür erbracht, daß, wie Steinach und Kahn früher angenommen hatten, die Capillarkontraktion durch diese

Rougetschen Zellen hervorgerufen wird. Er findet das Protoplasma dieser Zellen verschieden bei stark kontrahierten, mittelweiten und stark erweiterten Capillaren. Bei den stark kontrahierten findet er das Protoplasma um den Kern herum gesammelt und mit kleinen Ausläufern versehen. Auf mittelweiten Capillaren sind die Ausläufer ein wenig länger. Auf stark erweiterten Capillaren erscheinen diese Zellen in bedeutend unregelmäßigeren Formen. Nur ein dürftiges Protoplasma umgibt den Kern. Die Ausläufer sind lang und stark verzweigt und spitzen sich am Ende zu.

Durch Reizung der sympathischen Ganglien konnte Wimtrup sehen, wie in vivo diese zweigigen Zellen ihr Aussehen veränderten, wie oben beschrieben, während gleichzeitig die Capillaren kontrahiert wurden. Die Kontraktion setzte immer bei einer oder gleichzeitig bei mehreren solcher Zellen ein, und zwar in der Regel am Kern.

Verschiedene Capillargebiete sind ungleich reichlich mit Rougetschen Zellen versehen. In den Zungencapillaren z. B. sind sie so reichlich vorhanden, daß ihre Ausläufer aneinander stoßen, während sie in den Capillaren der Schwimnhaut spärlicher vertreten sind.

C. Die Peristaltik der Capillaren.

Verschiedene Verfasser wie Thaller und Draga, Weiß, Neumann, Schur, Nickau, Magnus, Parrisius, Pribram, Kylin u. a. haben das Auftreten peristaltischer Wellen an den Capillaren beschrieben. Diese peristaltischen Wellen sind auch von verschiedenen Seiten aus als Beweis dafür angesehen worden, daß die Capillaren helfen, das Blut durch sich hindurch vorwärts zu treiben. Andere dagegen wie Hagen und Carrier sind der Ansicht, daß diese Wellen optische Täuschungen sind, hervorgerufen durch Plasmalücken in der von den Blutkörperchen gefärbten Blutsäule in den Capillaren.

Um Klarheit darüber zu gewinnen, ob peristaltische Wellen in den Capillaren vorhanden sind oder nicht, habe ich eine Anzahl Versuche angestellt. Ich habe dabei die Capillaren am Nagelfalz eines Fingers studiert.

Um diese Eigenbewegungen der Capillaren prüfen zu können, ohne durch den vom Herzen kommenden Blutstrom gestört zu werden, mußte dieser gehemmt werden, was ja vermittels einer elastischen Binde leicht zu erreichen ist. Aber abgesehen davon müssen die Verhältnisse in den Capillaren im übrigen möglichst den normalen gleich kommen. So sollte u. a. der Druck den normalen nicht übersteigen. Legt man indessen unter normalen Verhältnissen eine Gummibinde um die erste Phalanx eines Fingers herum, so wird der in der Arteria digiti vorhandene Druck in dem ganzen abgesperrten Gefäßgebiet sich ausgleichen und der Druck in den Capillaren dadurch steigen. Nach meinen Messungen wird so der capillare Kompressionsdruck, mit meinem Apparat bestimmt, bis zu 50—60 mm Hg, ein wenig abweichend bei verschiedenen Versuchen betragen. Unter diesen Umständen ist es ganz und gar nicht angebracht, die Eigenbewegungen der Capillaren zu studieren. Der Druck ist zu hoch, und die Capillaren stehen prall mit Blut gefüllt. Ich versuchte daher den Finger mit einer Esmarch-Binde zu anämisieren. Die Binde blieb mit ein paar kräftigen Umwindungen um die unterste Phalanx gebunden, wurde aber nach oben zu wieder gelockert. Wenn man darauf die Capillaren beobachtet, sieht

man sie schmäler und in geringerer Anzahl als normal. Der capillare Kompressionsdruck zeigt sich jetzt auch als normal oder ein wenig niedriger als normal.

Wenn man nunmehr die Capillaren betrachtet, so erscheinen sie anfangs völlig unbeweglich. Fixiert man jedoch jedes Capillargefäß für sich, so bemerkt man doch vollkommen deutlich, wie die Wände der Capillaren abwechselnd zusammengezogen und erweitert werden. Hier und da sieht man eine Krümmung nach innen und abwechselnd damit Ausbuchtungen. Ebenso sieht man, wie der Blutstrom langsam nach vorne bewegt wird. Zuweilen kann man bemerken, wie eine Kontraktion die ganze Blutsäule abschneidet und auf diese Weise eine Lücke in den Capillaren bildet. Die Lücke kann sich ausdehnen und das Blut vor sich nach den Venen zu treiben, wobei man außerordentlich deutlich das Strömen der Blutkörperchen sieht. Diese Kontraktionen erfolgen in jedem Capillargefäß für sich und nicht gleichzeitig in mehreren.



Abb. 1. Verschiedene Phasen einer peristaltischen Bewegung in einer Capillare.

Diese meine Ergebnisse sind durch Untersuchungen von Magnus bestätigt. Er hat durch eine Esmarchsche Binde den ganzen Arm blutleer gemacht und dann die Capillaren am Nagelfalze beobachtet. Hören wir, was er dann gesehen hat: „Ein weiterer Befund war eine Peristaltik der Gefäßwand, die nicht konstant und nicht einmal oft, aber doch hier und da und dann absolut deutlich zur Beobachtung kam. Es ist eine wurmartige ziemlich träge Bewegung, die der Kontraktion eines Darmabschnittes sehr ähnlich sieht und sich in der Regel nur auf eine sehr kurze Gefäßstrecke ausdehnt“.

Diese Bilder peristaltischer Wellen im Capillarsystem sind so deutlich und geben so offenbar den Eindruck hämodynamischer Kraft, daß, wer sie einmal gesehen hat, die volle Überzeugung erhält, daß in diesen peristaltischen Wellen ein wirklicher Kraftfaktor liegt.

Durch Einspritzung von 1 mg Adrenalin subcutan in ein Bein habe ich auch mehrfach eine Verstärkung dieser Capillarperistaltik in diesem anämisierten und vom Blutstrom abgesperrten Capillargebiet eines Fingers feststellen können. In diesen Fällen ist also offenbar geworden, daß die Capillarkontraktion durch eine auf den Sympathicus hervorgerufene Reizung durch Adrenalin erregt worden ist.

Interessant ist auch die Beobachtung des Blutstroms durch die Capillaren, wenn der Blutstrom wieder freigelassen worden ist. In dem Augenblick, wo die Binde gelöst wird, füllen sich dann die Capillaren mit Blut. Der Blutstrom durch die Capillaren wird jedoch nicht kontinuierlich und lebhaft, im Gegenteil, man sieht in der Mehrzahl der Capillaren zeitweise vollständige Stasis, die durch eine peristaltische Welle gelöst wird, worauf der Blutstrom wieder in Fluß kommt. Er kann bald wieder stocken, um nach einigen Augenblicken

von neuem gelöst zu werden. Ich habe im Laufe einer Minute bis zu 10 solcher peristaltischen Wellen, die mit Stagnation abwechselten, zählen können.

Bei diesen peristaltischen Wellen mit abwechselnder Stasis handelt es sich sicherlich um Veränderungen in einem Capillargefäß und nicht in kleinen Arterien oder Venen. Denn die Veränderungen, also die Stasis oder ihr Gelöstwerden, geschieht immer in jedem Capillargefäß für sich und nicht in mehreren nahe aneinander liegenden gleichzeitig, was man annehmen müßte, wenn die Veränderungen in einem etwas größeren Gefäß erfolgten.

Durch diese Versuche glaube ich also mit Sicherheit festgestellt zu haben, daß das Capillarsystem durch seine peristaltischen Wellen mithelfen kann, das Blut vorwärts zu treiben. In welcher starker Ausdehnung diese Kraft sich im Verhältnis zu der des Herzens geltend macht, darüber kann ich mich jedoch nicht äußern. Aber an Hand der durch die Capillaroskopie gewonnenen Bilder dürfte man doch mit Bestimmtheit sagen können, daß die Kraft des Herzens die außerordentlich viel größere ist.

D. Die Innervation der Capillaren.

Bereits 1863 beschrieb Beale das Vorhandensein zweier markloser Nervenfasern längs der Capillaren. Den Endapparat dieser Fasern beschrieb er auch in Form sog. „nervetufts“. Seine Entdeckung wurde von verschiedenen anderen Forschern wie Klein, Gonjaew, Kolatschewski, Bremer, Kessel, Tomsa, Müller und Glaser sowie kürzlich von Robbers bestätigt. Von diesen haben Kessel, Tomsa und Robbers auf das Vorkommen der Nervenfasern in Capillaren des Menschen hingewiesen. Der Verlauf der Nervenfasern wird von Müller und Glaser folgendermaßen beschrieben: „Die Capillaren schließlich werden von Nerven netzartig umspinnen, indem sich zwei begleitende Nerven durch zahlreiche Anastomosen verbinden. Die Nerven tragen in nicht ganz gleichmäßigem Abstand voneinander angeordnete knötchenförmige Verdickungen. Manche Capillaren werden auch von ihrem Nerven spiralförmig umwunden.“ Daß die Capillaren mit Nervenfasern ausgerüstet sind, scheint demnach eine feststehende Tatsache zu sein.

Steinach und Kahn wiesen auch, wie schon früher erwähnt, nach, daß durch elektrische Reizung des isolierten Grenzstrangs Capillarkontraktion verursacht werden kann, ein Umstand, der später durch Krogh, Harrop, Rehberg und Vimtrup bestätigt worden ist.

Krogh, Harrop und Rehberg haben die Capillarinervation im Hinterbein des Frosches untersucht. Dabei haben sie festgestellt, daß eine elektrische Reizung der sympathischen 9. und 10. Ganglien Capillarkontraktion in Haut und Muskeln des Hinterbeines des Frosches hervorruft. Elektrische Reizung der hinteren Rückenmarkswurzel dagegen bewirkt eine Erweiterung der Capillaren. Elektrische Reizung der vorderen Rückenmarkswurzel verursacht eine schwache Erweiterung.

Es dürfte angezeigt sein, hier auf die Blasenbildung bei Herpes zoster zu verweisen. Diese Krankheit ist, wie wir wissen, ein entzündlicher Prozeß in den hinteren Ganglien. Das Entstehen dieser Blasen scheint nun leichter zu erklären zu sein, nachdem wir wissen, daß 1. eine Capillardilatation an und für

sich Ödem bewirkt, 2. eine Reizung der hinteren Rückenmarkswurzel Capillarerweiterung verursacht.

In Zusammenhang hiermit sei erwähnt, daß Marcus bei Fällen der Raynaudschen Krankheit Geschwülste gefunden hat, die die sympathischen Ganglien affiziert haben. Er war daher geneigt, diese Krankheit als durch Tumordruck auf das sympathische Nervensystem verursacht anzusehen, welcher Druck seiner Ansicht nach Gefäßkrampf verursachen könne. Auf Grund eigener Untersuchungen bei Raynaudscher Krankheit möchte ich dieser Auffassung Marcus beipflichten. Sie scheint weiter durch die genannten Resultate von Krogh, Harrop und Rehberg gestützt zu werden. Andererseits kann eine Capillarerweiterung auch unabhängig vom nervösen System durch chemisch wirkende Stoffe hervorgerufen werden.

Wenn wir also durch diese Untersuchungen Kenntnis von den peripheren Nerven der Capillaren besitzen, so ist damit jedoch die Frage der Innervation des Capillarsystems noch nicht gelöst. Denn nicht minder wichtig ist es, den Mechanismus kennen zu lernen, der die durch psychische Reizungen hervorgerufene Reaktion im Capillarsystem vermittelt. Wir alle wissen, daß z. B. die Gesichtshaut durch Schreck, Ärger, Scham und andere Affekte die Farbe ändert, rot wird oder erbleicht. Daß diese Veränderungen in erster Linie mit Zusammenziehung oder Erweiterung der Capillaren zusammenhängen, kann schon von vorneherein als sicher angesehen werden. Den Mechanismus dieser psychischen Reflexe aber kennen wir nicht. Wir können wohl mit guten Gründen annehmen, daß sich Zentra für das Gefäßsystem in der Gegend des Thalamus und der großen grauen Ganglien befinden. Diese Vermutung wird auch dadurch bestärkt, daß nicht so selten während des chronischen Stadiums von Encephalitis lethargica (dem sog. Parkinsonschen-Stadium) Gefäßparese angetroffen wird. Denn bei dieser Krankheit sind, wie wir wissen, in erster Linie Globus pallidus, Corpus striatum und die darum befindlichen Ganglien verletzt. Wie die Bahnen von diesem Gefäßzentrum im Cerebrum nach dem sympathischen Nervensystem oder den hinteren Rückenmarkswurzeln laufen, ist uns indessen unbekannt.

E. Die Durchdringbarkeitsverhältnisse des Capillarsystems.

Die bisher dunkelste, am wenigsten gelöste aller Fragen, die die Capillarstudien unserer Forschung vorgelegt haben, ist diejenige der Durchdringbarkeit der Capillarwände. Und doch ist gerade diese Frage vielleicht die wichtigste, da ja die Gewebe des Körpers durch die Capillarwände mit Nahrungsstoffen versehen und durch sie die verbrannten und verbrauchten Bestandteile weggeführt werden sollen. Diese Frage hat seit langem das Forschungsinteresse wach halten können, und verschiedene Theorien sind über diesen Teil der Funktion der Capillaren aufgestellt worden. Ohne hier auf Spekulationen näher eingehen zu wollen, kann ich doch nicht umhin, die wichtigsten derselben zu nennen.

Wir kennen die alte Cohnheimsche Theorie, die annahm, daß sich in den Capillarwänden kleine Öffnungen befinden, die als Durchgangstüren für weiße Blutzellen dienen. Kauffmann bezweifelt das Vorhandensein dieser präformierten Stigmata, und seine Zweifel scheinen durch Kroghs und Harrops

Untersuchungen gestützt zu werden. Diese Forscher weisen nämlich nach, daß feine Perlentusche, deren Partikel bedeutend kleiner sind als die weißen Blutzellen, nicht einmal durch erweiterte Capillaren hindurch kommen können.

Die Frage der Durchdringbarkeit der Capillaren für Flüssigkeit, Kolloide und Kristalloide ist noch weniger gelöst, und wir können in der Tat zu der Behauptung berechtigt sein, diese Frage sei noch völlig unerforscht. Wir wissen wohl, daß z. B. Heidenhain und Marès annehmen, der Flüssigkeitsstrom zwischen Blut und Körpergewebe werde durch eine eigene Tätigkeit der Capillarwand geregelt. So schreibt z. B. Marès: „Durch rhythmische Quellung und Abquellung der Capillarepithelien müßte so ein Wasserstrom aus dem Blute in das Gewebe zustande kommen, dessen Triebkraft auf der Quellung und Abquellung der Zellen beruhen würde. Die Regulierung dieser physikalischen Prozesse kann durch den physiologischen Stoffwechsel der Capillarepithelien, der unter dem Nerven einfluß steht, bestimmt werden. Die Bedeutung der Capillarwand als eines reizbaren und spezifisch tätigen Organs ist besonders durch die Untersuchungen Heidenhains über die Lymphbildung ans Licht getreten. Die Capillaren bewirken durch eigene koordinierte und geregelte Tätigkeit einen Wasserstrom aus dem Blute in die Gewebe.“

Andererseits kennen wir jedoch auch Fischers Ansicht, der meint, daß der Austausch zwischen Blut und Körperflüssigkeit völlig mit veränderten kolloidalen Verhältnissen erklärt werden könne. So ist er auch der Ansicht, daß das Ödem durch eine pathologische Steigerung der Fähigkeit der Gewebszellen, Flüssigkeit zu binden, und mit einer abnormen Anschwellung des Gewebes erklärt werden könne. (Siehe hierüber weiter auf S. 211—217.)

Gewisse Aufklärungen über die Durchdringbarkeitsverhältnisse der Capillaren können uns die Capillarstudien geben. Dale und Laidlow fanden, daß durch kräftige Histaminwirkung die Capillaren erweitert wurden und gleichzeitig Ödem entstand. Krogh erwähnt später, daß bei einer kräftigen Capillarerweiterung, sie möge durch nervöse, chemische oder mechanische Reizung hervorgerufen worden sein, die Blutkörperchen in den Capillaren immer mehr zusammengedrängt wurden. „Man erhält“, sagt Krogh, „den Eindruck, daß die Capillarwand für die Blutflüssigkeit durchdringbar wird, während die Blutkörperchen zurückgehalten werden“. Denselben Befund erwähnt Hagen. Er sagt, daß bei einer gewissen mechanischen Reizung eine kräftige Erweiterung des Capillargebiets zustande kommt. „Der Blutstrom wird in den vorher engen Capillaren zunächst rascher, bald jedoch verlangsamt er sich, und es kommt schließlich unter bedeutender Verminderung des Plasmagehalts zur Anschoppung der roten Blutkörperchen und zur Stase“. Ähnliche Beobachtungen erwähnen auch andere Forscher, indem sie angeben, daß bei Capillarskopie und Versuchen, die Capillarreaktion für z. B. Kälte zu studieren, die Capillaren bald nachdem sie erweitert worden waren, immer weniger scharf in ihren Umrissen und gewissermaßen verschleiert werden. Auch ich selbst habe bei meinen Untersuchungen oftmals diese Beobachtung gemacht, u. a. nach Stasierung, nach Anlage von Esmarchs Binde und dergl. Schon viel früher hatte indessen Heubner bei seinen Versuchen mit Goldchlorid, wobei er das Capillarsystem so vergiftete, daß eine intensive Capillarerweiterung entstand, von Exsudation aus den Capillaren gleichzeitig mit der Dilatation berichtet.

Krogh und Harrop prüften die Durchdringbarkeit für gewisse kolloidale Partikel bei normal zusammengezogenen und stark erweiterten Capillaren. Sie stellten dabei fest, daß Vitalrot und Stärke durch erweiterte Capillarwände hindurchdrangen, von normal zusammengezogenen dagegen zurückgehalten wurden. Diese Veränderung in der Durchdringbarkeit war unabhängig von der Art, auf welche die Capillaren zur Erweiterung gebracht wurden (auch wenn es durch nervöse Reizung geschah).

In diesem Zusammenhang will ich erneut auf die Blasenbildung bei Herpes zoster hinweisen. Sie ist immer als schwer verständlich angesehen worden. Den Verlauf kann man sich indessen jetzt leicht denken. Wir wissen, daß die Krankheit von einer infektiös-entzündlichen Veränderung in den hinteren Ganglien verursacht wird. Wir wissen nun auch, daß Reizung der hinteren Wurzeln Erweiterung der Capillaren bewirkt, die ihrerseits Veranlassung zur Ausscheidung von Blutflüssigkeit gibt.

Die Ödeme, die bei gewissen vasoneurotischen Krankheiten wie Quinckes Ödem u. a. entstehen, können möglicherweise auch besser beleuchtet werden, wenn man von den Capillarstudien ausgeht.

Die Ödembildung bei der akuten Glomerulonephritis wird jetzt von mehreren Forschern als durch diffuse Capillarschäden verursacht angesehen. Dieser Teil der Ödemfrage dürfte durch Capillarstudien beleuchtet werden können. Hierüber indessen in einem späteren Kapitel.

F. Die Hautcapillaren beim Menschen.

Heuter erwähnte bereits 1879, daß man bei auffallendem Licht die Capillaren in der Haut auf der Innenseite der Lippen direkt sehen kann. Diese Mitteilung scheint keine Aufmerksamkeit erregt zu haben. Erst 1912 entdeckte Lombard von neuem, daß man bei auffallendem Licht die Hautcapillaren im Mikroskop direkt sehen kann. Er studierte diese kleinen Gefäße auf der Dorsalseite eines Fingers nahe am Nagelfalz und machte zu diesem Zwecke die Haut lichtdurchdringlich, indem er sie mit einem Öl einrieb. Diese Methode, die am zweckmäßigsten, „Capillaroskopie nach Lombards Methode“ genannt wird, wurde dann von Müller in Tübingen aufgenommen, der zum Teil selbst, zum Teil durch eine größere Anzahl Schüler die Möglichkeiten dieser neuen Technik wissenschaftlich erforscht hat. In einer großartigen Arbeit „Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen“ hat er die Methoden und Möglichkeiten der Capillaroskopie dargelegt. Er hat uns hiermit auf eine meisterhafte Weise die Verdienste der Methode, aber auch ihre Begrenzung bewiesen. Mit vollendeter kritischer Schärfe hat er die Übertreibung in Schlußfolgerungen, zu denen eine neue Technik immer verlockt, zurückgewiesen. Andererseits richtet er sich, gestützt auf Sachgründe, gegen die übertriebene Kritik, die, die ganze Methodik verweisend, „das Kind mit dem Badewasser ausschütten“ will. Er beweist klar und logisch, daß die Capillaroskopie trotz ihrer Begrenzung eine große Aufgabe als eines unserer wichtigsten Hilfsmittel für das Studium der Physiologie und Pathologie des Capillarsystems zu erfüllen hat.

Die Capillarschlingen am Nagelfalz haben das besondere Interesse der Untersuchenden wachgerufen, und es sind über sie in normalen und sog. pathologischen Zuständen genaue Beschreibungen einer großen Anzahl von Forschern

vorhanden (Lombard, Weiß, Nickau, Parrisius, Holland und Meyer, Rosenberger, Jürgensen, Jaensch, Carrier, Bruns und König, Hisinger - Jägerskiöld, Secher, Schur, Tsang G. Ni, Danzer und Hooker, Magnus, Hagen, Pribram, Hinselmann, Nevermann, Haupt u. a.).

Diese Limbus-Capillaren können, abhängig von äußeren Verhältnissen, zwischen Individuum und Individuum physiologisch bedeutend verschieden sein, oder, wie O. Müller bemerkt: „Eine Waschfrau wird andere Finger-capillaren haben wie ein Schreiber, ein Landarbeiter andere wie ein Fabrikarbeiter, ein schwerer Alkoholiker andere wie ein Abstinente“. In der Regel sieht man sie wie Haarnadeln geformte, mehr oder weniger lange und mehr oder weniger krumme Schlingen. Die arterielle Schlinge ist in der Regel schmaler als die venöse, zuweilen fast haarfein, aber zuweilen auch beinahe ebenso dick wie diese. Die Biegung der Schlinge selbst, der Übergang zwischen dem arteriellen und venösen Teil, das Jürgensensche Schaltstück, ist oft etwas erweitert, braucht es aber nicht zu sein. Der venöse, in der Regel dickere Schenkel ist gewöhnlich etwas gewundener als der arterielle, er kann aber auch ganz gerade sein. Das Gewundensein wechselt erheblich. Acht und mehr verwickelte Formen sind auch bei völlig gesunden Menschen nicht ungewöhnlich. Die langen, geraden Capillarformen sieht man bei solchen Menschen, bei denen der Nagelfalz Gelegenheit hat, ungestört über den Nagel vorwärts zu wachsen. Die verschlungenen und kurzen Formen treten besonders bei solchen auf, die entweder infolge ihrer Arbeit (Schwerarbeiter, Landarbeiter, Dienstmädchen, Krankenschwestern usw.) oder aus kosmetischen Gründen (Halbweltdamen, Damen der Gesellschaft, Manicuristen) den Nagelfalz gegen die Nagelwurzel zu zurückgeschoben haben. Gerade hierin liegt zweifellos der wichtigste Faktor für Veränderungen in der Morphologie dieser Capillaren.

Der Blutstrom durch die Capillaren wechselt normalerweise in hohem Grade. In der Mehrzahl der Capillaren fließt er wie ein gleichmäßiger und hastiger Strom. In bald der einen, bald der anderen Capillare dagegen wird der Blutstrom langsamer, wobei die Blutsäule mehr zerteilt aussieht („körnige Strömung“ nach Weiß). Stellenweise steht der Blutstrom für einen oder einige Augenblicke still und kann dann plötzlich wieder in Gang kommen. Dabei geht oft eine peristaltische Welle durch die Capillaren. Zuweilen schließt sich eine Capillare völlig, preßt die Blutsäule durch sich hindurch und wird unsichtbar, um eventuell später wieder zu kommen. Hin und wieder kann man auch sehen, daß der Blutstrom die Richtung wechselt und von dem Schenkel, den man als den venösen ansah, nach dem arteriellen rinnt.

Sticht man mit einer Nadel auf die Fingerhaut, so verändert sich die Anzahl der Capillaren nach einigen Sekunden, wie ich zuerst erwähnte und Carrier später bestätigt hat. Zuweilen erhöht sie sich sofort, indem eine Anzahl neuer Capillaren auftritt, zuweilen ergibt sich auch zunächst scheinbar eine Kontraktion der Capillaren, wie Magnus besonders an anämisierten Fingern beobachtet hat. Die Capillarezusammenziehung wird nach einigen Augenblicken von einer Erweiterung abgelöst.

In meiner ersten Mitteilung hierüber schrieb ich: „Beim menschlichen Nagelfalz findet man eine gewisse Anzahl Capillarschlingen beständig wieder. Von Untersuchung zu Untersuchung kann man sie wiederfinden und jede einzelne

während jahrelanger Perioden wiedererkennen. Eine jede ist oft so charakteristisch, daß man ihr einen Namen geben könnte. Diese Capillaren möchte ich mit „Hauptcapillaren“ bezeichnen. Zwischen diesen schimmert hier und dort ein Capillargefäß hervor, das schon nach einem Augenblick wieder verschwindet. Diese „Nebencapillaren“ bleiben selten so lange sichtbar, daß man sie z. B. genau abzeichnen kann. Doch kann man gelegentlich einen lebhaften und starken Blutstrom durch sie hindurch gehen sehen, worauf sie wieder verschwinden. Auch die Hauptcapillaren können einmal verschwinden, selten jedoch ganz und gar. Dagegen kann man zuweilen etwas wie eine peristaltische Woge, beginnend am Anfang des arteriellen Schenkels, durch sie hindurchgehen sehen, worauf die Blutströmung gewöhnlich lebhafter wird. Sticht man mit einer Nadel in die Haut, so bemerkt man eine bedeutende Veränderung der Capillaren. Die Hauptcapillaren werden dick und kräftig, die Nebencapillaren völlig sichtbar, und außerdem sieht man einige kleine feine Capillaren, die ich Reservecapillaren nennen möchte. Die oben erwähnten Anastomosebilder zeigen sich jetzt als selbständige Capillaren. Eine größere Veränderung in der Struktur der Capillaren, abgesehen davon, daß sie dicker werden, ergibt sich nicht nach dieser mechanischen Reizung.

Es ist indessen offenbar, daß normalerweise in der Haut am menschlichen Nagelfalz nicht so viele Capillaren leer stehen — oder nicht so viele Reservecapillaren vorhanden sind — wie es nach Krogh in der Zungenschleimhaut beim Frosche zu sein scheint. Dies stimmt auch mit dem Kroghschen Befund überein, da er darauf hingewiesen hat, daß die Capillaren in der Schwimnhaut des Frosches tatsächlich beinahe alle offen stehen. Während die Limbuscapillaren am Nagelfalz mehr horizontal verlaufen, haben sie an anderen Stellen der Haut nicht das gleiche Aussehen, da sie mehr winkelrecht zur Haut hinaufgehen. Man sieht daher die Capillaren auf z. B. Brust, Handrücken usw. wie Punkte oder kürzere Schlingen. Ausführlich auf ihre Struktur an verschiedenen Stellen der Haut einzugehen, halte ich nicht für notwendig, sondern möchte an O. Müllers große oben erwähnte Arbeit oder an Nickaus Monographie in „Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 1922“ hinweisen.

Unter gewissen Umständen, die an der Grenze zwischen dem Physiologischen und Pathologischen stehen, wie bei Neurosen, verschiedenen Diabetesformen usw., ändert sich das Aussehen der Capillaren in gewissen Beziehungen typisch. Auch bezüglich dieser Fragen verweise ich auf die obenerwähnten ausführlichen und außerordentlich interessanten Arbeiten.

II. Die pathologische Physiologie der Capillaren.

Wir sind uns nunmehr über die wichtigsten Daten betreffs der normalen Physiologie der Capillaren klar geworden. Es ist indessen notwendig, auch damit ins klare zu kommen, was die Folge sein wird, wenn die Capillaren einer stärkeren Reizung (chemischen, toxischen oder thermischen) ausgesetzt werden als was man physiologisch nennen kann.

Wenn es darauf ankommt, diese Fragenstellung zu beleuchten, folge ich der fundamentalen Darstellung, die Ricker gegeben hat.

Ricker hat seit einer längeren Zeit an verschiedenen Organen lebender Tiere die periphere Strombahn unter verschiedenen Bedingungen studiert.

Ricker hat hier auf verschiedene Weise eine Reizung in dem Capillarsystem hervorgerufen und hat dabei gefunden, daß die Capillaren und die Arteriolen gleichzeitig reagieren, die Capillaren mit Dilatation, die Arteriolen mit Kontraktion. (Dies entspricht dem, was Krogh bei einer gewissen stärkeren Reizung der Capillaren gefunden hat.)

Ricker hat aus diesen Untersuchungsergebnissen geschlossen, daß die Arteriolen und die Capillaren eine funktionelle Einheit bilden, die immer gleichzeitig reagieren müssen. Er bezeichnet darum Arteriolen, Capillaren und Venulae mit dem gemeinsamen Namen: Das terminale Gebiet der Strombahn der Gefäße.

Gegen die Auffassung und Terminologie Rickers möge hier nur hervorgehoben werden, daß nach Krogh die Capillaren keineswegs immer mit den Arteriolen gemeinsam reagieren, sondern bei wenig starker Reizung allein reagieren.

Wir stellen also folgendes fest: Bei einer schwachen Reizung reagieren die Capillaren momentan und mit Dilatation, bei einer stärkeren, aber immer noch physiologischen Reizung mit Dilatation, die Arteriolen mit Kontraktion.

Zu gleicher Zeit, wo die Capillaren dilatieren, besonders wenn die Arteriolen gleichzeitig kontrahiert werden, erhält man eine Stase in den jetzt ausgedehnten Capillaren. Durch die dilatirte Capillarwand wird Flüssigkeit und daneben in dieser gelöste Stoffe durchgelassen. Je kräftiger die Capillardilatation, desto leichter dringt die Flüssigkeit durch die Capillarwand und desto größere Partikeln diffundieren durch sie hindurch.

Wie verhalten sich nun die Capillaren und die Arteriolen, wenn die Reizung, die die Capillaren trifft, noch stärker wird? Davon geben uns die Untersuchungen Rickers Bescheid. Ricker betont, daß die Capillaren, unter solchen Verhältnissen ausgedehnt, während die Arteriolen maximal kontrahiert sind. Die Capillaren sind strotzend mit Blut gefüllt. Es kommt zu einer Liquordiapedese durch die Capillarwand, die bei den höchsten Graden der Capillardilatation zu einer Diapedesisblutung hinübergeht. Der Blutstrom fließt außerordentlich langsam, es herrscht fast vollständige Stase.

Tritt dieser Zustand in den Glomerulis der Niere ein, so sehen wir als Folge eine Blutung durch die Capillaren, einen Bluterguß in den Harn. Wir erhalten die akute glomerulonephritische Nierenblutung.

Ricker setzt voraus, daß bei noch weiter gegangenem Schaden in diesem terminalen Gebiet eine momentane Stase in den Glomerulis auftritt, die zeitweise gelöst wird, um ein wenig Blut durchzulassen, wodurch ein — wenn auch am höchsten verlangsamter — Blutstrom momentan aufrecht erhalten werden sollte. Die Gewebe sollten hierbei genügend ernährt werden, um die Nekrosebildung, die eine Dauerstase verursachen müßte, zu verhindern.

Man muß sich jetzt fragen, was im Laufe der nächsten Zeit in den Strombahnen dieser vorher beschriebenen Niere vorgeht. Diese Frage beantwortet Ricker in folgender Weise: „Unsere hierher gehörigen Experimente — über den posttrubrostatischen Zustand — haben zunächst ergeben, daß die Nachwirkung der ihn erzeugenden Reizung der innervierten Strombahn selbst dann außerordentlich lange währt, wenn, wie im Falle der Nephritis, die Stase nur kurz bestanden hatte und partiell gewesen, die Reizung also submaximal

gewesen war. Wir führen als Belege an, daß die partielle, nämlich die nur in Teilen des Capillarnetzes aufgetretene Stase — ein Zustand, der auf etwas schwächere Reizung entsteht als die, die allgemeine Stase bewirkt —, nach ihrer Lösung einem poststatischen Zustand von 7 Tagen Platz gemacht hat, wenn die relativ schwache Reizung der Conjunctivalstrombahn mit 44—46° warmer (physiologischer) Kochsalzlösung auf 3 Minuten vorgenommen worden war; und daß, ebenso angewandt, Senföl in der starken Verdünnung von 0,005 v. H., die nur partielle Stase bewirkt, eine Nachwirkung von 6 Wochen hatte. Unsere Beispiele sind von Reizen in Konzentrationen genommen, die sehr weit unter denen liegen, die das Gewebe zerstören und die, wie gesagt, sehr kurz eingewirkt haben. Wenn wir dazu anführen, daß längere Dauer des starken und sich zu partieller vorübergehender roter Stase steigern den perirubrostatischen Zustandes — eine Dauer, die durch künstliche Reizung nur schwer zu erzielen wäre, die aber z. B. der höchstens einige Tage ins Gewebe nach Gangunterbindung austretende Pankreassaft setzt — noch nach 13 Monaten sehr deutliche Folgen an der Strombahn hinterlassen hatte: sehr geringes Ödem, Stasecapillaren, Ekchymosen, herabgesetzte Erregbarkeit der Constrictoren gegenüber Adrenalin und Kälte, so dürfen wir als einwandfrei nachgewiesen betrachten, daß die kurze einmalige Wirkung einer Reizung der innerierten Strombahn dann viele Monate währen kann, wenn die Reizung unter dem allgemeine Stase hervorgerufenen Grade geblieben war.“

Indem die gedachte Reizwirkung aufhört, mag es also, nach Ricker, eine längere oder kürzere Zeit dauern, bis der terminale Strombahnteil seine normale Funktionsfähigkeit zurückbekommt. Hierbei kann der Blutstrom in verschiedener Weise verändert werden. Die erste Veränderung wird dadurch charakterisiert, daß das Blut immer mehr weiße Blutkörperchen erhält, „die in den Venchen der terminalen Gebiete wandständig werden und ins Gewebe oder in den angrenzenden Hohlraum eintreten“. Ricker spricht von einem postrubrostatisch-leukodiapetetischen Zustand. In diesem Zustand enthält die Exsudation reichlich Leukocyten und diese Exsudation bedingt entweder Ausgießung in die Körperhölräume oder in den Urin. Ricker betont „nachdrücklich auf Grund unserer zahlreichen Versuche an verschiedenen Orten des Säugetierkörpers, daß dieser starke leukodiapetetische Zustand ausschließlich nach dem starken oder stärksten perirubrostatischen Zustande eintritt, niemals nach Ischämie oder Fluxion.“

Überwinden die Capillaren den Schaden, welchem sie ausgesetzt worden sind, so nimmt die Capillardilatation wie auch die Arterienkontraktion ab. Der Blutstrom wird wieder, obgleich verlangsamt, in Gang gesetzt, die Anhäufung von Leukocyten nimmt ab. Der Zustand nähert sich immer mehr dem Normalen, bis daß man im Mikroskop nichts Abnormes mehr sehen kann. „Aber auch dann noch“ hebt Ricker hervor, „sind bei der Prüfung mit Reizen des Grades, der die normale Strombahn (Arterien und Capillaren gleichzeitig) verengt oder verschließt, Abweichungen festzustellen, die in allen vorhergegangenen Stadien, stärker abnehmend, bestehen“.

Wenn die schädliche Reizung nicht aufhört auf die Capillaren zu wirken, wird der vorher beschriebene Zustand immer hochgradiger werden. Wir können denselben Zustand erhalten, den Heubner durch Vergiftung von Tieren mit

Goldchlorid bekam. Die Tiere starben. In den serösen Hohlräumen fand Heubner einen blutigen Erguß.

Anstatt zu einem akuten Tod zu führen, kann der beschriebene pathologische Zustand in den Capillaren sich in die Länge ziehen, wobei Gewebsveränderungen zu erwarten sind.

Wenn entweder die jetzt genannten Störungen während des akuten Krankheitsstadiums zum Tode führen, oder irreparable Gewebsveränderungen von solcher Schwere eintreten, daß später das Leben nicht mehr aufrecht zu erhalten ist, so können die Krankheitserscheinungen auf dem Obduktionstisch klargelegt werden. Der Pathologe, der die Gelegenheit dazu bekommt, wird mit oder ohne Hilfe des Mikroskopes das Schlachtfeld studieren, wo der Kampf um Leben und Tod zwischen der Krankheitsursache und dem menschlichen Organismus ausgestritten worden ist.

III. Pathologische Anatomie bei der akuten Glomerulonephritis.

Wir haben vorher auf die normale Anatomie und Physiologie der Capillaren achtgegeben und ihre pathologische Physiologie kurzfassend berührt. Es bleibt jetzt übrig zu sehen, welche Veränderungen man bei der akuten Glomerulonephritis in den Glomerulis nach dem Tode findet. Wenn es heißt, über diese Veränderungen Bescheid zu geben, möchte es von der größten Bedeutung sein, erst die Fälle zu beschreiben, wo der Tod schon bald nach dem Einsetzen der Krankheit erfolgt ist. Je kürzere Zeit vom Anfang der Krankheit verflissen ist, bis der Pathologe Gelegenheit bekommt, die Niere mikroskopisch zu untersuchen, desto bessere Einsicht erhält man in die Veränderungen, die von pathogenetischer Bedeutung sind.

Es ist indessen nicht meine Absicht, ausführlich die pathologische Anatomie der akuten Glomerulonephritis zu beschreiben. Ich will nur die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung berühren, die die Ätiologie und Pathogenese beleuchten können.

Ich will dann erst die Fälle in der Literatur erwähnen, wo man die pathologisch-anatomische Untersuchung bald nach dem Einsetzen der Krankheit machen konnte und später die bekannten pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Niere beschreiben, die in einem etwas späteren Stadium folgen.

Der früheste Fall, der in der Literatur erwähnt ist, ist von Hückel beschrieben worden. In diesem Falle war der Tod $2\frac{1}{2}$ Tage nach dem Einsetzen der Glomerulonephritis eingetreten. Die Sektion wurde $2\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Tode ausgeführt. Den mikroskopischen Befund beschreibt Hückel folgendermaßen:

Alle Glomeruli zeigen Veränderungen, deren Bilder allerdings recht verschieden sind. Blutgehalt der Knäuel wechselnd; viele strotzend mit Blut gefüllt, ihre Vasa afferentia stark erweitert, reichlich Blut enthaltend. Von diesen Glomeruli führen fließende Übergänge zu völlig blutleeren Knäueln, deren Vasa afferentia aber ebenfalls noch deutlich erweitert sind. Die Auszählung einiger hundert Glomeruli aus den verschiedensten Schnitten ergibt etwa folgende Verhältnisse: strotzend mit Blut gefüllte Glomeruli etwa 30%, stark bis mäßig bluthaltige etwa 30%, mäßig bis wenig bluthaltige etwa 35%, völlig blutleere etwa 5%. Die strotzend mit Blut gefüllten Knäuel weisen die geringsten Veränderungen auf; sie herrschen vielfach gruppenweise vor und sind dann gegen Gruppen

minder bluthaltiger oder blutleerer Glomeruli ziemlich scharf abgesetzt. Das Nierenparenchym, in dem sie liegen, zeigt im Gegensatz zu dem, welches die minder bluthaltigen Knäuel aufweist, ebenfalls eine starke Blutfülle der *Aa. arcuatae*, interlobulares und der intertubulären Capillaren. Durch die pralle Blutfüllung treten die Schlingen der in Rede stehenden Glomeruli außerordentlich deutlich hervor, erscheinen plump, stark gebläht, stellenweise geradezu seeartig erweitert. Endothelien vielfach geschwollen, teilweise mit sehr großen hellen, eiförmigen, sich trotz der prallen Blutfüllung in das Lumen vorwölbenden Kernen. Dieses durch die Endothelschwellung an einzelnen Stellen erheblich eingeeengt; jene ist meist an den aus dem intraglomerulären, erweiterten Endteil des Vas afferens doldenförmig abgehenden Schlingenanfangsteilen besonders deutlich ausgeprägt. Protoplasma der veränderten Endothelien an diesen Stellen eine trübe, blaßrosa Farbe (Hämatoxylin-Eosinfärbung). In einzelnen Schlingen dieser blutstrotzenden Glomeruli die roten Blutkörperchen nicht mehr körperlich gegeneinander abgrenzbar, eine homogene, aber mit Eosin sich noch leuchtend rot färbende Masse bildend. Die durch die Oxydasereaktion dargestellten Leukocyten in diesen Glomerulis nicht nennenswert vermehrt, bis etwa 30 im Knäuel bei Schnittdicke von etwa $15\ \mu$ zu zählen (normal). Zahl nach Gräff bei Schnittdicke von $15\ \mu$ 3—35. Ansammlung von Leukocyten um die Malpighischen Körperchen herum nirgends erkennbar. Kapselraum dieser strotzend mit Blut gefüllten Glomeruli stets leer, Kapsel epithelien o. B. Der prall gefüllte Glomerulus groß, Kapselraum außerordentlich schmal; eine hernienartige Einstülpung des Knäuels in den Harnpol konnte jedoch nirgends beobachtet werden. Die Veränderung dieser Glomeruli besteht demnach nur in einer Endothelschwellung bei hochgradiger Hyperämie und stellenweise homogener Verklumpung von roten Blutkörperchen sowie stellenweise hochgradiger Capillarerweiterung.

Fließende Übergänge führen zu den stark bis mäßig, und von diesen zu den wenig bluthaltigen bis blutleeren Glomeruli. In all diesen Knäueln (ausschließlich der völlig blutleeren, s. unten) tritt zunächst die Verdickung der Schlingenwände deutlicher hervor. Endothelkerne noch teilweise groß, hell und rundlich, aber auch vielfach kleine, dunkle, unregelmäßig gestaltete, pyknotische Formen zeigend. Leukocyten in diesen Knäueln deutlich vermehrt (über 50, Oxydasereaktion), während sie auch hier in der unmittelbaren Umgebung des Nierenkörperchens vermißt werden. Die Leukocyten im Glomerulus scheinen vielfach am Gefäßpol dichter zu liegen als in den übrigen Teilen. Die meisten der in Rede stehenden Glomeruli zeigen nun Besonderheiten, die dem Prozeß im ganzen ein besonderes Gepräge geben: 1. Sieht man in zahlreichen Knäueln umschriebene Nekrosen. Einzelne Schlingen sind in eine teils homogene, teils körnige, sich mit Hämatoxylineosin schmutzig dunkelrot färbende Masse verwandelt, in der hier und da verstreut etwas größere, mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbte Bröckel von unregelmäßiger Form (Kerntrümmer), zu finden sind. Man kann deutlich verfolgen, daß diese Nekrosen aus zusammengesinterten verdickten Capillarwänden entstanden sind. In diesen nekrotischen Zonen ist hier und da auch Fibrin nachzuweisen. Wir finden fernerhin, daß entweder eine Schlinge oder Schlingen-Gruppe nekrotisch verändert ist (häufig), oder daß im gesamten Schlingenknäuel zahlreiche kleine Nekroseherde diffus verteilt sind (selten). Die Nekrosen haben die Neigung, die ersten, unmittelbar aus dem Endteil des Vas afferens hervorgehenden Schlingenabschnitte zu befallen. Auch in diesen Glomerulis sind trotz der im ganzen oft nur mäßigen Blutfülle hier und da einzelne Schlingenabschnitte stark erweitert. 2. Finden sich in einzelnen Schlingenabschnitten einiger weniger Knäuel intracapilläre Fibrinpfropfe (Fibrinfärbung), in denen hier und da noch einzelne rote Blutkörperchen zu sehen sind. Diese Fibrinpfropfe stecken ebenfalls mit Vorliebe in den unmittelbar aus dem Endteil des Vas afferens hervorgehenden Schlingenabschnitten und senden einzelne Fäden in den Endteil des Vas afferens aus. Sie gehen nicht zwangsläufig mit Schlingennekrosen einher. Die Kapselräume der in Rede stehenden Glomeruli sind erheblich weiter als die, die blutstrotzenden Glomeruli umgebenden meistens leer, enthalten aber hier und da einige rote Blutkörperchen und geronnene Massen. Vas afferens meist weit, jedoch nicht so stark mit Blut gefüllt wie das der eingangs beschriebenen Glomeruli. Sein Endteil stellenweise mit zartem Fibrinnetz. Die Veränderungen der stark bis wenig bluthaltigen Glomeruli sind also: umschriebene Nekrosen, vereinzelt Fibrinpfropfe, Schwellung der Endothelien und Leukocytenvermehrung. Sie beherrschen in wechselnden Verhältnissen das Bild; Nekrosen und Fibrinpfropfe können ganz fehlen, erstere sind jedoch meist vorhanden.

Die völlig blutleeren Knäuel machen zunächst einen etwas kernreicheren Eindruck als die bisher beschriebenen. Nekrosen und Fibrinpfropfe kommen auch hier vor. Endothelkerne auffallend vielgestaltig, vielfach mehrschichtig angeordnet. Die einzelnen Schlingen nicht gegeneinander abgrenzbar. Größe des Kapselraumes außerordentlich wechselnd. Vas afferens noch weit, aber meist fast leer.

Bakterien lassen sich in keinem einzigen Glomerulus trotz langwieriger Durchsichtung zahlreicher Schnitte nachweisen.

Ehe wir diesen Fall zur Diskussion stellen, scheint es mir notwendig, ein paar wichtige Daten betreffs der Physiologie der Capillaren wieder zu betonen. Wir wissen von den vorher erwähnten Untersuchungen von Krogh u. a., daß normalerweise nur ein Teil der Capillaren für den Blutstrom offen steht, während andere geschlossen sind. Nach Bedarf öffnen sich neue Capillaren, während andere sich dagegen schließen. Diese Tatsache, die zuerst von Krogh an der Zunge des Frosches gezeigt wurde, gilt, wie erst Kylin und danach Carrier nachgewiesen haben, auch für den Menschen, wenigstens für die oberflächlichen Hautcapillaren.

Wie wir aus den histologischen Befunden ersehen, sind in verschiedenen Glomeruli die Veränderungen von ungleichem Aussehen. Diese Tatsache dürfte, wie auch Hückel meint, darauf beruhen, daß die Veränderungen in den verschiedenen Glomeruli von verschiedenem Alter sind. Diese Tatsache wiederum mag ihre Erklärung an dem erwähnten physiologischen Verhältnis finden, daß normal nur ein Teil der Capillaren für den Blutstrom offen steht. Wenn dieser Blutstrom für das Capillarsystem giftige Stoffe mitführt, werden die Capillaren, die schon anfangs Blut empfangen, am frühesten beschädigt. Allmählich werden später neue Capillaren geschädigt, je nachdem sie für den Blutstrom geöffnet werden (natürlich unter der Voraussetzung, daß der Blutstrom fortwährend für die Capillaren giftige Stoffe mitführt. Könnte man dagegen denken, daß der Blutstrom das Gift nur momentan mitführte, würde die Folge sein, daß nur ein Teil der Capillaren geschädigt wurde, andere nicht. Dies sollte also mit dem pathologisch-anatomischen Bild übereinstimmen, das Bähr, Wiesel und Heß, Roth und Bloß nach einer Einspritzung von Uran in die Arteria renalis gefunden haben. Man hat nämlich dabei herdförmige Glomeruluschäden gefunden, während andere Glomeruli intakt gewesen sind).

Wenn der vorher angeführte Gedankengang richtig ist, müssen alle diffusen Glomerulonephritiden, theoretisch, herdförmig anfangen.

Beginnen wir so das vorliegende Obduktionsprotokoll kritisch zu prüfen, so scheint es mir richtig, wie Hückel getan hat, die hyperämischen, am wenigsten veränderten Glomeruli mit ihrem weiten blutgefüllten Vas afferens als die am spätesten ergriffenen Glomeruli aufzufassen. Hückel kommt dabei zur folgenden Auffassung: „Es scheint sich primär um eine Lähmung der Glomeruluscapillaren zu handeln, die sich auch auf die zuführende Arteriole erstreckt. Die unmittelbare Folge davon ist die starke Blutfüllung, die Hyperämie dieser Gefäßabschnitte. Zugleich kommt es zu einer — vielleicht unter Mitwirkung der durch die Lähmung bedingten veränderten Durchströmungsverhältnisse — toxischen Schädigung der Endothelien, die weiterhin zur Schwellung, Abstoßung, Blutung und stellenweise zur Versinterung der Capillarwände mit Nekrose führt. Fernerhin kommt es hier und da zur Stase in den Knäuelschlingen und stellenweise zur Bildung kleiner intracapillärer Fibrinpfropfe, welche als thrombotische Vorgänge gedeutet werden können. Diese im Glomerulus gelegenen

Hindernisse für den Blustrom führen weiterhin zu einer Anstauung des Blutes in das Vas afferens, welche bei seiner Erweiterung mitwirkt und zur Durchpressung des Blutes durch die geschädigten Gefäßwände führt. Alle diese Veränderungen lassen sich ungezwungen durch die Wirkung des Streptokokkengiftes erklären.“

Andere Glomeruli, die sich blutfrei oder beinahe blutfrei erwiesen, faßt Hückel als früher geschädigt auf. Der Krankheitsprozeß sollte also in diesen von älterem Datum sein.

An der Seite dieses Falles verdient ein Fall von Fahr erwähnt zu werden. Es handelt sich um einen 37 jährigen Mann, der plötzlich an einer Glomerulonephritis erkrankte. Er starb 3 Tage später. Fahr beschreibt die wichtigsten Nierenbefunde in folgender Weise: „Nieren vergrößert (je 200 g), Zeichnung verwaschen. Mikroskopisch: Glomeruli ungleichmäßig vergrößert. Gehalt an roten Blutkörperchen in den Glomeruluschlingen wechselnd, reichlich Leucocyten in den Schlingen, außerdem vielfach fadige, körnige oder wurstförmige, mit Kerntrümmern vermischte, geronnene Massen von glasigem Aussehen. Außer diesen exsudativen Prozessen deutliche starke Proliferation der Capillar-endothelien, wie ich sie häufig beschrieben habe. Capillarwand teils dünn, teils breit gequollen oder leicht körnig. In den Kapseln spärliches Exsudat und rote Blutkörperchen, desgleichen in den Kanälchen, deren Epithelien keine Abweichung von der Norm erkennen lassen. Das Strukturbild ist völlig unbeeinträchtigt. Gefäße gut mit Blut gefüllt, sonst ohne Befund. Interstitielle Capillaren strotzend gefüllt.

Die Gefäße, die bei dieser Beschreibung etwas kursorisch abgehandelt sind, habe ich nun in Serien genau untersucht, und zwar verfolgte ich immer in lückenlosen Serienschnitten den Verlauf des Vas afferens von seinem Abgang aus dem Vas interlobulare bis zur Einmündung des Vas efferens.

Das Vas interlobulare verhielt sich dabei immer absolut gleichmäßig, seine Wandung, speziell die Intima, ist ohne Veränderung, das Lumen sehr gut mit Blut gefüllt, manchmal ist die Füllung direkt als strotzend zu bezeichnen. Die Vasa afferentia dagegen verhalten sich ungleichmäßig. Die Abgangsstelle vom Vas interlobulare erweist sich vielfach noch als unverändert, je näher man jedoch an den Glomerulus herankommt, desto häufiger und deutlicher finden sich Veränderungen, die sich im wesentlichen mit denen an den Glomeruluschlingen selbst identifizieren lassen, d. h. es findet sich eine Schwellung der Endothelien, die sich knospenartig von der Wand abheben, vielfach ist es zu einer Desquamation gekommen. Zwischen den desquamierten Endothelien finden sich Leucocyten, stets auch rote Blutkörperchen, wenn auch ihre Zahl in dem durch die Endothelschwellung eng gewordenen Vas afferens von Erythrocyten frei. Manchmal ist das Vas afferens sogar dicht vor und noch an seiner Einmündungsstelle sehr gut mit roten Blutkörperchen gefüllt, in anderen Fällen wieder reicht die Endothelschwellung und Desquamation bis an den Abgang aus dem Vas interlobulare heran, aber auch dann findet man im Vas afferens als solchem immer noch rote Blutkörperchen, wenn es auch im einzelnen Schnitt, wie gesagt, manchmal anders scheinen mag. In analoger Weise, wie das Vas afferens, ist auch das Vas efferens verändert.“

Wir finden also in diesen beiden frühen Fällen, daß der Krankheitsprozeß mit einer Blutüberfüllung der Glomeruli angefangen hat. Zu derselben

Auffassung sind auch Herxheimer und Ricker u. a., zufolge der Befunde der von ihnen untersuchten frühen Fälle, gelangt.

Munk, der sich früh eingehend mit diesem Gebiet beschäftigt hat, behauptet, daß er bei Gefrierschnitten an Nieren, kurz nach dem Tode herausgenommen, die Glomerulusschlingen auffallend breit und dick gefunden hat, „noch mehr war dies bei Doppelmesserschnitten von ganz frischem Material der Fall. Hier sah man niemals ein geblähtes Lumen, im Gegenteil, das Lumen war nicht zu erkennen, während es in den gefärbten Schnitten der gleichen Niere deutlich zu unterscheiden war.“

Beginnen wir jetzt den pathologisch-anatomischen Befund der ein wenig älteren Fälle zu beschreiben, so finden wir eine weitgehende Übereinstimmung in den Mitteilungen der verschiedenen Autoren (Friedländer, Langhans, Reichel, Löhlein, Herxheimer, Volhard, Kuczynski, Fahr, Koch, Klebs, Munk). Das Typische ist, daß die Glomerulusschlingen weit offen und blutleer sind. Die Glomeruluswände scheinen mehr oder weniger verändert zu sein.

An unserem gehärteten, geschnittenen und gefärbten, histologischen Präparat finden wir also, gemäß einstimmiger Auffassung, die Glomerulusschlingen blutleer und geschwollen.

Wenn es sich darum handelt, wie man die Entstehung erklären möge, so herrschen verschiedene Auffassungen. Volhard huldigt mit seinen Schülern Koch und Hülse der bekannten Volhardschen Krampftheorie, welcher sich auch Kuczynski angeschlossen hat. Diese Ansicht geht darauf hinaus, daß infolge einer chemischen Reizung ein Gefäßkrampf in den Arteriolen entsteht, wodurch das Blut verhindert wird, in die Glomeruli zu kommen. Gegen diese Krampftheorie Volhards haben fast sämtliche Fachpathologen Einwände erhoben.

Von großem Interesse ist es nun, von den Veränderungen Kenntnis zu nehmen, die Hückel bei seinem frühen Fall der Glomerulonephritis beschrieben hat. Wir erinnern uns, daß Hückel Glomeruli in verschiedenen Stadien gefunden hat. Von diesen verschiedenen Stadien berichtet er folgendes: „Die Entzündung ist in den hyperämischen Glomerulis vorwiegend alterativer Natur (Schwellung der Endothelien), in den weniger blutreichen alterativer und exsudativer Natur (Schwellung der Endothelien, Fibrin, Leukocyten), in den blutleeren kommt es noch zu einem leichten produktiven Anteil (Wucherung der Endothelien).“

In diesem Zusammenhang ist es auch von Interesse, an die Injektionsversuche von Langhans zu erinnern (S. 192).

Wir finden also, daß nach Langhans Injektionsversuchen, Munks Gefrierschnittsuntersuchungen und Doppelmesserschnittsuntersuchungen, und Fahrs und Hückels Forschungen zu beurteilen, die Glomerulusschlingen während des Lebens nicht ausgedehnt, „gebläht“, sondern inflammatorisch angeschwollen sind. Es scheint mir also richtig zu sein, wenn Munk folgendes schreibt: „Mikroskopisch wird als charakteristischer Befund bei der Glomerulonephritis die Blutleere und eine gleichzeitig vorhandene eigentümliche „Blähung“ der Glomerulusschlingen angeführt. Diese sich scheinbar widersprechenden Erscheinungen sind nur so zu erklären, daß zu Lebzeiten dem Eintritt des Blutes in die Schlingen durch die Verengerung des Lumens ein Widerstand entgegengesetzt wurde. Dieser Widerstand ist unbedingt durch eine Quellung der

Gefäßwand, d. h. ihrer lebenden Zellsubstanz bedingt; nach dem Tode tritt dagegen eine Entquellung ein; die Quellflüssigkeit kann an den freigelagerten Schlingen der Glomeruli mit Leichtigkeit in den Kapselraum austreten und das Lumen wird dadurch wieder frei und weiter und erscheint darum „gebläht“. Diese Entquellung wird durch unsere Fixierungs- und Färbemethoden natürlich noch gefördert.“

In den „geblähten“ Glomerulusschlingen findet man unter dem Mikroskop größere oder kleinere Eiweißmassen. Ob diese prä mortal oder post mortal gebildet sind, darüber ist Einigkeit nicht gewonnen. Volhard und seine Schüler, die einen Arteriolenkrampf als Ursache der Blutleere ansehen, meinen, daß diese Eiweißmassen aus dem Blutserum kommen, das durch die gesperrten Arteriolen heraus sickert. Munk u. a. dagegen glauben, daß die Eiweißmassen durch Exsudat bei dem postmortalen Schrumpfen der Zellen und vor allem durch Einwirkung der Fixierungs-Härtungs- und Färbeflüssigkeiten entstehen.

In einem wenig späteren Stadium findet man, wie besonders Hückel und Fahr erwähnt haben, nebst den vorher beschriebenen Veränderungen in den Glomeruli, eine produktive „Wucherung der Endothelien“. Man findet auch bei den mehr vorgeschrittenen Stadien halbmondförmige Fibrinklumpen in Bowmans Kapsel. In einigen Fällen kann man auch einzelne Blutkörperchen in dieser Bowmanschen Kapsel finden. Die Nierenkanälchen werden in späterem Stadium auch degenerativ verwandelt. Die genannte Halbmondform in Bowmans Kapsel bekommt oft einen Zuschuß abgestoßener Zellen von sowohl dem visceralen als dem parietalen Blatt. Dazu kommen, mehr oder weniger, eingewanderte Leukocyten.

In den meisten Fällen geht der Krankheitsprozeß in den Nieren unter resorptiver, regenerativer und reparativer Veränderung zur vollständigen Gesundung über. In anderen Fällen schreitet der Krankheitszustand fort und geht in das chronische Stadium über. Der Krankheitsverlauf kann ungleich lange dauern, von Monaten bis zu Jahren und Jahrzehnten. Man kann dabei zwei verschiedene pathologisch-anatomische Typen unterscheiden, nämlich:

1. Eine Form, wo die Veränderungen der Glomeruli in mehr oder weniger hohem Grad zurücktreten, während dagegen degenerative Veränderungen sich in den Epithelien einstellen.

2. Eine andere Form, wo sich die inflammatorischen Prozesse wegen produktiver Veränderungen der Glomeruli und des Bindegewebes fortsetzen.

Die erste Form wird in erster Linie durch eine lipoide Veränderung des Epithels der Nierenkanälchen gekennzeichnet. Wir erhalten auf diese Weise eine sekundäre Lipoidnephrose. Diese Form gehört in ihrer Fortsetzung zu den eigentlichen Nierenkrankheiten und fällt einigermassen aus dem Rahmen des gegenwärtigen Themas.

Die andere Form wird vor allem durch inflammatorische Veränderungen in den Glomeruli charakterisiert. Makroskopisch ist die Niere anfangs von ungefähr normaler Größe, vom Aussehen ein wenig rötlich, und für das Gefühl von fester Konsistenz. Die Kapsel ist oft mit Schwierigkeit von dem Parenchym zu lösen. An der Schnittfläche ist die Zeichnung nicht ganz deutlich. Hier und da sieht man gelbliche Flecke. Bisweilen kann die ganze Rinde mehr blaßgelb sein.

Mikroskopisch findet man hier und da Glomeruluschlingen in fortschreitender Hyalinisierung und „Verödung“. Die Halbmondformen in der Bowman'schen Kapsel werden immer mehr in Bindegewebe verwandelt, wodurch die Kapsel verdickt wird. In den Harnkanälen kann man lipoide Körner und Fettdegeneration von mehr oder weniger ausgesprochenem Grade finden. Häufig ist das Epithel in den Kanälchen niedrig, atrophisch. Die Gefäße sind gewöhnlich intakt, bisweilen findet man jedoch inflammatorische Arteriolusveränderungen.

Viele Fälle gehen später in das chronische Stadium über, das wir unter dem Namen sekundäre Schrumpfniere kennen. Dieses Stadium wird in meiner jetzigen Arbeit nicht erörtert und ich verweise darum auf die speziellen pathologischen Handbücher.

IV. Ätiologie.

Daß die Ursache dieser Krankheit in gewissen akuten Infektionskrankheiten zu suchen ist, dürfte als festgestellt betrachtet werden können. In der Regel geht die Infektion vom Schlund oder den oberen Luftwegen aus. Volhard gibt an, daß „fast in Dreiviertel aller Nephritiden bekannter Ätiologie (in zirka 125 von 179 im Atlas bearbeiteten Fällen) die Mandeln bzw. der lymphatische Rachenring die Eingangspforte für den Infektionserreger bilden“. Diese Angabe dürfte auch der allgemeinen Erfahrung entsprechen. Siebeck, Lichtwitz u. a. stimmen hierin mit Volhard überein. In anderen Fällen wird die Krankheit durch Infektionen von Hautgeschwüren, wie z. B. Panaritien, Abscessen, Pemphigus usw. verursacht. In einer kleineren Anzahl von Fällen kann man die Ursache der Krankheit nicht finden, man darf aber mit gutem Grund annehmen, daß auch bei diesen eine übersehene leichtere Infektion, z. B. in den oberen Luftwegen, vorhanden war.

Sicherlich dürfte man voraussetzen können, daß die Mehrzahl der allerleichtesten akuten Glomerulonephritiden nach den genannten Infektionen unbeachtet verlaufen. Wenn in den nächsten Tagen nach akuten Tonsillitiden tägliche Harn- und Blutdruckuntersuchungen vorgenommen wären, würde man wohl bei einer gar nicht so geringen Zahl von Fällen Anzeichen einer Glomerulonephritis konstatieren können. So habe ich bei einem ziemlich großen Material von akuten Tonsillitiden bei ungefähr 10% der so verfolgten Fälle Symptome einer Glomerulonephritis gefunden. Es hat sich dabei auch gezeigt — was durch die allgemeine Erfahrung weiter bestätigt wird —, daß oft schwere Tonsillitiden und andere Infektionen der oberen Luftwege ohne ein Hinzutreten von Glomerulonephritis verlaufen, während leichte Fälle Anlaß zu dieser Erkrankung geben können. Diese Beobachtung stimmt mit dem Verhalten überein, was z. B. bei postdiphtheritischen Lähmungen zu beobachten ist. Die Lähmungssymptome können bekanntlich nach leichten Fällen von Diphtherie auftreten und nach schweren oft fehlen.

Ob ein Bacterium oder eine Bakteriengruppe spezifisch die Glomerulonephritis verursacht, ist nicht bekannt. Allgemein wird angeführt (Volhard, Lichtwitz, Hülse u. a.), daß besonders die Streptokokkeninfektion die Krankheit hervorrufen solle. Auch ich konnte mich davon überzeugen, daß die

Streptokokkenangina der hervorrufende ätiologische Faktor sein kann. Ferner mag hervorgehoben werden, daß bei Viridanssepsis, sowie bei Erysipel, nur ausnahmsweise Glomerulonephritis anzutreffen ist.

Häufig beobachtet man das Entstehen der Krankheit nach Scharlach, der auch prozentuell am häufigsten Glomerulonephritis nach sich ziehen dürfte. Augenfällig ist auch, daß sie hier in der zweiten oder dritten Woche auftritt, also eine bestimmte Zeit nach dem Beginn des Scharlachs. Worauf dies beruht, ist nicht bekannt.

Daß die in Rede stehende Krankheit postinfektiöser Natur ist, kann also als festgestellt betrachtet werden. Aber damit ist nur einer der Faktoren, die zur Entstehung der Krankheit beitragen, bekannt. Der Schleier des Geheimnisses, der über ihrer Ätiologie weilt, ist nicht gehoben. Denn warum tritt die Krankheit erst Tage bis Wochen nach der primären Infektion auf, und in der Regel erst, während sich der Patient danach in voller Rekonvaleszenz befindet? Warum tritt sie ferner mitunter nach leichten Fällen auf und fehlt oft nach schweren? Welche anderen geheimnisvollen Faktoren können zur Entstehung der Krankheit beitragen?

Früher spielte die Erkältung eine große Rolle in unserer Auffassung über die Ätiologie der Glomerulonephritis. Man hatte die Vorstellung von einer „gewissen geheimnisvollen Beziehung zwischen Haut und Niere“ (Krehl). Für die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges sollte auch die Beobachtung sprechen, daß bei Personen, die im Winter in eiskaltem Wasser baden, unmittelbar danach Eiweiß und einzelne rote Blutkörperchen im Urin auftreten können. Die experimentellen Untersuchungen darüber haben indes keine einheitlichen Aufschlüsse ergeben. Siegel fand bei Hunden nach Kälteeinwirkung eine Nephritis. Über dasselbe positive Resultat berichtet Reicher. Chodounsky und Polak dagegen haben weder bei Tieren noch bei sich selbst nach einem 10—20 Minuten langen Fußbad in 3—6° kaltem Wasser Eiweiß im Urin finden können.

Die allgemeine Erfahrung lehrt, daß es nach Kälteeinwirkung leicht zu Infektionen der oberen Luftwege kommt, die, wie bereits gesagt, ihrerseits Glomerulonephritiden hervorrufen können. Daß Erkältungen auf diese Weise zur Entstehung von Glomerulonephritis beitragen können, dürfte sicher sein. Dadurch läßt sich auch die Erfahrung erklären, die Pel auf folgende Weise formuliert hat: „Die erschreckende Häufigkeit der Nierenentzündungen, speziell der chronischen Formen, in den Klimaten mit vorherrschender feuchtkalter, sehr wechselnder Witterung (England, Holland, Dänemark, Ostseeküsten, also an den Meeresküsten nördlicher Gegenden) zwingt zur Annahme eines Kausalnexuses, weil die große Frequenz nicht allein von der Lebensweise und Ernährung der Bewohner bedingt sein kann.“

Am rätselhaftesten im ganzen Problem der Ursache dieser „an Paradoxen so reichen Krankheit“ (Volhard) ist meiner Meinung nach gerade die Frage, wie und auf welche Weise die diffuse Allgemeinkrankheit als Folge der akuten Infektion hervorgerufen wird. Bei einem Teil der Fälle tritt die Krankheit schon zusammen mit der Infektionskrankheit oder einige Tage nach derselben auf. In der Regel setzt sie aber erst etwas später ein, wenn der Patient schon das Bett verlassen hat.

Die Krankheit beginnt also bei der Mehrzahl der Fälle zu einer Zeit, wo die lokalen Veränderungen der Infektionskrankheit in Form entzündlicher Schwellung oder dergleichen schon im Verschwinden begriffen sind. Daß zu diesem Zeitpunkt Eiweißspaltungsprodukte, Toxine, Antitoxine und Gewebszerfallsstoffe verschiedener Art vom primären Krankheitsherd resorbiert werden, muß man als sicher annehmen. Derartige Stoffe werden um diese Zeit in den Blutbahnen zirkulieren, um dann unschädlich gemacht und aus dem Körper ausgeschieden zu werden. In den Wirkungen der erwähnten toxischen Substanzen sehe ich die unmittelbare Ursache der Glomerulonephritis.

Es möge indes hervorgehoben werden, welche Schwierigkeiten bei der Erklärung der Wirkungsweise dieser Substanzen entstehen. Fürs erste wäre darauf hinzuweisen, daß bei vielen schweren Fällen von Angina tonsillaris, bei akuten Pneumonien, Fällen schwerer Eiterungen von Geschwüren u. dgl., bei welchen man durchweg annehmen muß, daß große Mengen toxischer Stoffe in Form zerfallender Eiweißsubstanzen u. dgl. resorbiert werden, die Glomerulonephritis trotzdem nicht zustande kommt. Nach vielen leichten Infektionen der oberen Luftwege, bei welchen man nicht mehr als eine unbedeutende Ansammlung von Toxinen u. dgl. voraussetzen kann, entsteht dagegen die fragliche Krankheit. In einem Falle muß man sich denken, daß große Mengen von Giftstoffen resorbiert werden und im Blute zirkulieren; im anderen Falle dagegen, daß nur kleinere Quantitäten solcher Stoffe aufgesaugt werden. Welcher Faktor kann es nun sein, der das eine Mal die Krankheit nicht zustande kommen läßt, und sie im anderen auslöst?

Man kann sich vorstellen,

1. daß bei den verschiedenen Fällen Stoffe von verschiedenem Giftigkeitsgrad wirksam waren. Man würde dann voraussetzen müssen, daß eine spezifische Bakterienart das schädliche Agens produziert und daß die primäre Krankheit bei den beiden oben von mir skizzierten Gruppen von verschiedenen Bakterienarten hervorgerufen war. Dem widerspricht meiner Meinung nach der Umstand, daß die eine Streptokokkeninfektion die Krankheit nach sich zieht, die andere nicht. Andererseits ist es auch möglich, daß verschiedene Streptokokkenstämme Träger verschiedener toxischer Eigenschaften sind;

2. daß sich ein individueller Unterschied in der Widerstandskraft gegen die spezifische Infektion und ihre toxische Substanz geltend macht. Wenn es sich so verhielte, müßte die akute Glomerulonephritis eine familiäre Krankheit sein. Dem widerspricht aber die allgemeine Erfahrung, die keine Stütze für eine solche Annahme gewährt.

Welcher Vermutung man sich auch anschließen möge: man steht damit auf dem Boden der reinen Spekulation und wird gut tun, ohne Umschweife anzuerkennen, daß sich das Problem mit unseren gegenwärtigen Kenntnissen nicht lösen läßt.

Daß toxische Substanzen indes die in Rede stehende Krankheit hervorrufen, dürfte man mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit behaupten können. Hierin werden wir noch weiter durch den Umstand bestärkt, daß die Graviditätshypertoniekrankheit (Graviditätsnephritis) gleichfalls durch toxische Stoffe verursacht wird, die vom Fetus oder seinen Hüllen aus resorbiert werden. Das ist die Auffassung, der die modernen Forscher

auf diesem Gebiete huldigen (Hüssy, Heinemann, Hinselmann u. a.). Beweisend für die Richtigkeit des Standpunktes ist auch die allgemeine Erfahrung, daß die Graviditätsnephritis nach durchgemachtem Partus aufhört und rasch ausheilt.

Gewisse Gesichtspunkte in ätiologischer Beziehung scheinen mir auch Untersuchungen der späteren Jahre betreffs der Scharlachnephritis geben zu können. Wie wir wissen, erscheint die Scharlachnephritis gewöhnlich zwischen dem 14. und 22. Tag, frühestens am 12. Tag und spätestens in der 6. Woche nach dem Anfang der Krankheit.

Die Tatsache, daß die Nephritis nach einer gewissen Inkubationszeit auftritt, hat den Ausgangspunkt der Untersuchungen betreffs der Ätiologie der Krankheit gebildet. Verschiedene Theorien sind auch entstanden. So haben Sörensen und Jürgensen angenommen, daß die Nephritisveränderung der Nieren schon während der ersten Tage des Scharlachs ausgebildet sein sollte. Nach von Szontagh übt das Scharlachvirus während der ganzen Krankheitsdauer einen Reiz auf die Nieren aus. Die klinische Nephritis sollte die Folge einer Kumulierung dieses Reizes sein. Poppischill und Weiß haben betont, daß die Nephritis im allgemeinen mit den gewöhnlichen Rachenentzündungen nach Scharlach zusammen auftritt. Escherich und Schick glaubten, daß die Scharlachnephritis eine allergische Reaktion des Organismus sei.

Von ganz besonderem Interesse sind Untersuchungen von Duval und Hibbard. Sie immunisierten Kaninchen gegen Scharlachstreptokokken, injizierten dann den hoch immunen Tieren größere Mengen von Streptokokkenkulturen in die Bauchhöhle. Das gewonnene Peritonalexsudat wurde filtriert und unbehandelten Kaninchen injiziert. Es trat danach eine typische Glomerulonephritis auf.

Friedemann und Deicher haben nun die Frage über das Entstehen der Scharlachnephritis aufgenommen. Zuerst haben sie versucht, die Entstehung der Nephritis auf die von G. und H. Dick entdeckten spezifischen Scharlachtoxine zurückzuführen. Sie untersuchten darum den Scharlachnephritiskranken mit Dicktest, stellten aber fest, „daß die Mehrzahl der Nephritiskranken zur Zeit des Auftretens der Nierenstörung bereits einen negativen Dicktest ergab“. Später gingen sie von folgender Vorstellung aus: „Nach Abklingen der akuten Erscheinungen bleiben irgendwo im Körper, in den Tonsillen, in den regionären Lymphknoten, im Mittelohr, vielleicht auch in den Nieren selbst, Streptokokken zurück, die zunächst reaktionslos vom Organismus vertragen werden. Gegen Ende der 3. Woche treten nun antibakterielle Antikörper gegen Streptokokken auf, die mit diesen unter Bildung giftiger Reaktionsprodukte (Endotoxine) in Verbindung treten; die Endotoxine rufen ihrerseits die Nierenschädigung hervor.“

Anläßlich ihrer Untersuchungen, welche zu umfangreich sind, um sie hier näher zu erwähnen, kamen sie zu folgenden Ergebnissen: „Während bei den nephritisfreien Scharlachkonvaleszenten Antikörper nur in äußerst geringer Menge nachweisbar sind, ist der Antikörpergehalt der Nephritissera ein außerordentlich hoher.“

Friedemann und Deicher stellen sich die Frage: „In welcher Beziehung steht nun die frühzeitige Antikörperbildung zur Entstehung der Scharlachnephritis?“

Sie denken sich folgende zwei Möglichkeiten:

1. Die Antikörperbildung ist im Sinne von Schick und Escherich die Ursache der Nephritis.

2. Die Nephritis ist Ursache der frühzeitigen Antikörperbildung.

Durch fortgesetzte Untersuchungen glauben die erwähnten Verfasser gezeigt zu haben, daß die frühzeitige Antikörperbildung nicht durch die Nephritis verursacht sein kann. Sie ziehen darum den Schluß, daß die Antikörperbildung die Ursache der Scharlachnephritis sei.

Es scheint mir indessen, als ob sie eine dritte Möglichkeit vergessen haben, nämlich daß eine gemeinsame Ursache sowohl die Antikörperbildung als auch die Nephritis hervorrufe.

Die erwähnten Untersuchungen scheinen von allergrößtem Interesse zu sein. Wenn sie auch, wie mir scheint, die Ätiologie der Nephritis nicht endgültig klargelegt haben und wenn es sich auch später vielleicht zeigen wird, daß die Frage betreffs die Ätiologie der sog. akuten Glomerulonephritis nicht durch die Annahmen Friedemanns zu erklären ist, so sind gewiß diese Forschungen für uns bedeutungsvoll, da sie uns einen neuen und anregenden Forschungsweg in diesem schwierigen Gebiete zeigen.

V. Pathogenese.

Wenn es nun gilt, auseinanderzusetzen, wie die toxischen Stoffe von dem primären Entzündungsherde aus das Krankheitsbild hervorrufen, das wir als die sog. akute Glomerulonephritis kennen gelernt haben, so ist es von der größten Bedeutung, sich daran zu erinnern, daß die Krankheit von Anfang an eine allgemeine Krankheit ist, die den ganzen Körper und nicht nur die Nieren berührt. Diese Tatsache ist in letzter Zeit immer mehr anerkannt worden, unter anderem auch von Autoritäten wie Ricker, von Bergmann u. a.

Wenn es heißt, das Geschehen während der Entstehung der akuten Glomerulonephritis zu erklären, so ist es notwendig, die normale und pathologische Physiologie der Capillaren klar im Gedächtnis zu behalten. Es ist ferner notwendig, sich der pathologischen Nierenanatomie zu erinnern, besonders von Fällen, die früh nach dem Einsetzen der Krankheit zur Sektion gekommen sind. Im oben Erwähnten habe ich diese Gebiete eingehend erörtert. Ich will hier nur einige wichtige Tatsachen wiederum unterstreichen.

Eine bestimmt dosierte chemische, thermische oder mechanische Reizung der Capillaren ruft eine gewisse Capillarenerweiterung mit Neigung zur Exsudatbildung durch die Capillarwand und eine gewisse Verlangsamung des Blutstromes hervor. Eine ein wenig stärkere Reizung führt zu Capillarerweiterung und Arteriolenkontraktion. Der Blutstrom wird hochgradig verlangsamt, die Durchdringbarkeit der Capillarwand wird weiter vermehrt, so daß immer größere Blutbestandteile durch die Capillarwand passieren können.

Eine noch stärkere Reizung verursacht eine maximale Erweiterung der Capillaren mit Lähmung der contractilen Elemente und mit Auftreten blutigen Exsudats. Die Gewebenutrition kann hierbei so hochgradig leiden, daß das Gewebe abstirbt.

In den Nieren findet man in sehr frühen Fällen von sog. Glomerulonephritis (2—5 Tagen nach dem Erkranken) stark erweiterte und hyperämische Glomeruli. Hier und da können Glomerulusnekrosen gefunden werden (Hückel). In späteren Stadien findet man blutleere und weitoffene Capillaren.

Die Veränderungen, die hier beschrieben worden sind, scheinen leichtverständlich zu sein. Nur die letzte bereitet größere Schwierigkeit. Sie hat auch zu vielen Diskussionen und vielen Theorien Anlaß gegeben.

Die bekannte Theorie Volhards geht darauf aus, daß die Glomerulonephritis primär von einem Spasmus in den Arteriolen verursacht wird. Dieser Krampf wird nach Volhard in der Niere so stark, daß die Blutkörperchen nicht durch die Nieren durchgelassen werden. Das Plasma dagegen kann durchgepreßt werden. Nach Volhard ist dieser Plasmastrom so stark, daß er dazu fähig ist, sämtliche rote Blutkörperchen aus den Glomerulusschlingen zu treiben. Der Plasmastrom genügt, nach Volhard auch die Nutrition des Nierenglomerulus zu ernähren. Eine gewisse Schädigung entsteht jedoch, nach Volhard, in den Glomeruli, wodurch diese sekundär einigermaßen alteriert werden. In den Glomeruli entsteht später ein Endothelienzuwachs, dadurch verursacht, daß sie blutleer sind (Vakatwucherung). (Volhard scheint in dem Moment, wo er von Vakattwucherung spricht, vergessen zu haben, daß die Glomeruli nicht blutleer, sondern vielmehr von Plasma gefüllt sind. Wie er unter solchen Verhältnissen von einer Vakattwucherung sprechen kann, scheint mir unfaßbar. Offenbar liegt hier ein Gedankenlapsus vor.)

Volhard hegt die Ansicht, daß seine Theorie von einem Arteriolenkrampf durch den hübschen Versuch Hülses bestätigt worden ist. Hülse hat nämlich gezeigt, daß post mortem Nieren von glomerulonephritiskranken Patienten für das Blut ganz durchdringlich sind unter Druckverhältnissen, die jene nicht übersteigt, die im Leben in der Niere vorhanden war. Dieser Befund Hülses kann indessen auch so gedeutet werden, daß die Glomeruluscapillaren postmortal abgequollen sind, und die Injektionsflüssigkeit darum leicht durch die Glomeruli fließen konnte.

Die Theorie Volhards hat von pathologisch-anatomischer Seite einen sehr intensiven Widerstand gefunden (Herxheimer, Fahr, Aschoff, Loehlein, Ricker, Hückel u. a.). Ricker hat in einer verdienstvollen Weise die Theorie Volhards kritisiert, und das so vollständig, daß sie jetzt überhaupt jede Daseinsberechtigung entbehren dürfte. Ricker geht von seinem Befund betreffs der pathologischen Physiologie der Capillaren aus. Wie wir vorher erwähnten, hatte er dabei gefunden, daß eine gewisse Reizung der Capillaren eine Capillardilatation mit Arteriolenkontraktion hervorrief. Hierbei wird die Liquordiapese durch die Capillarwand vermehrt, wodurch ein Ödem entsteht. Der Blutstrom durch die Capillaren wird verlangsamt. Während einer hochgradigen Capillarschwellung und Blutverlangsamung entsteht eine Blutung per diapese. Das Blut dringt dadurch in die Bowman'sche Kapsel ein und mischt sich mit dem Harn. Es tritt Hämaturie auf.

Wie wir sehen, stimmt Rickers Auffassung vollständig mit der überein, die ich schon früher in meinem Hypertoniebuch betreffs der Pathogenese der Glomerulonephritis vertreten habe.

Um die Frage der Pathogenese bei Glomerulonephritis lösen zu können, suchte ich auf einem anderen Wege als dem bisher eingeschlagenen vorwärts

zu kommen. Seit der Zeit Brights hat sich die Aufmerksamkeit und das Interesse bei der Erkrankung vor allem auf den Harnbefund konzentriert. Daß sie eine primäre Nierenkrankheit sei, war früher kaum von jemandem bezweifelt worden. Bei meinen Untersuchungen setzte ich mir folgende Fragestellung zum Ausgangspunkt: Welche Krankheitssymptome sind nach ihrem zeitlichen Auftreten die ersten? Das Organ, das zuerst Zeichen einer krankhaften Störung aufwies, dürfte, meiner Meinung nach, der primäre Sitz der Krankheit sein.

Durch Bestimmung des capillaren Kompressionsdruckes hatte ich gefunden, daß für die akute Glomerulonephritis eine Steigerung dieses Druckes charakteristisch ist. Bei der essentiellen Hypertonie konstatierte ich dagegen ein normales Verhalten dieses Druckes.

Nachdem ich diesen Unterschied zwischen zwei verschiedenen Formen von Blutdrucksteigerung gefunden hatte, versuchte ich zu ergründen, wann bei Entstehen der Nephritis die Capillardrucksteigerung zuerst zum Vorschein kommt. Dabei beobachtete ich, daß der Scharlachnephritis ein Vorstadium von einigen Tagen vorausgeht, währenddessen der Capillardruck sukzessiv ansteigt. Ich fand ferner, daß bei gewissen Fällen nur Capillardrucksteigerung auftrat, dagegen nichts von den Urinsymptomen einer Glomerulonephritis. Ich schloß daraus, daß das Primäre bei der genannten Krankheit in einem diffusen Capillarschaden bestehen müßte, der das ganze Capillarsystem des Körpers trifft. Erst wenn dieser Capillarschaden einen gewissen Grad erreicht hatte, traten im Urin die typischen Symptome: Albumin, Zylinder und Blut auf.

Meine geschilderte Auffassung stieß auf starken Widerstand, u. a. von seiten Volhards.

Später von mir ausgeführte Untersuchungen bei akuten Tonsillitiden zeigten, daß dasselbe Verhalten, das früher bei der Scharlachnephritis nachgewiesen worden war, betreffs des arteriellen Blutdruckes auch bei der Anginanephritis bestand. Bei einem Teil der Fälle von Angina tonsillaris begann der Capillar- und Blutdruck einige Tage nach der Krankheit zu steigen. In den Fällen, wo die Steigerung am hochgradigsten wurde, trat Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie auf.

Meine Untersuchungen betreffs der Scharlachnephritis haben Lundberg und Koch, der letztere einer der Assistenzärzte Volhards, verifiziert. Beide haben gefunden, daß der arterielle Blutdruck schon einige Tage bis zu einer Woche vor dem Auftreten der Nephritis zu steigen beginnt. Lundberg fand außerdem, daß während dieses pränephritischen Stadiums auch eine Gewichtszunahme eintrat, die wohl auf ein Auftreten von Ödem zurückgeführt werden muß.

Schon weit früher soll, nach Volhards Angabe, Riegel darauf aufmerksam geworden sein, daß der Blutdruck bereits vor dem Auftreten der Albuminurie ansteigt. Dasselbe Verhalten soll, wie ich höre, S. E. Henschen bei seinen klinischen Vorlesungen hervorgehoben haben.

Diese Forschungsergebnisse erklären uns die sporadischen Fälle von Glomerulonephritis sine albuminuria, die Nonnenbruch, C. Müller (Oslo), Volhard, Wickbom, Kylin u. a. beschrieben haben.

Meiner Auffassung, daß das Primäre bei der in Rede stehenden Krankheit ein diffus im Körper auftretender Capillarschaden sei, widerspricht Volhard, der indes nunmehr so weit zu meiner Anschauung übergegangen ist, daß er diese Krankheit für einen primären diffusen Arteriolenasmus hält und den Nierenschaden als den diffusen Schäden im Körper koordiniert betrachtet. Volhard ist jedoch der Ansicht, daß der Arteriolenasmus das Primäre sei und meint, daß die Capillarschäden, welche die Ödeme, die capillarmorphologischen Veränderungen und die Capillardrucksteigerung bedingen, sekundär nach diesem Gefäßspasmus auftreten. In dieser Beziehung muß ich jedoch auch weiter entschieden an meiner abweichenden Meinung festhalten. Volhard stützt sich auf das oben erwähnte Verhalten, daß die Glomerulusschlingen im akuten Stadium der Krankheit blutleer, offen stehen. Er hält dies für einen Beweis, daß zu diesem Zeitpunkt noch keine organischen Veränderungen in diesen Glomerulusschlingen aufgetreten sind. Munk dagegen ist der Ansicht, daß in den Capillaren eine primäre Alteration vorhanden ist, eine Auffassung, gegen die Volhard entschieden Stellung nimmt, indem er sagt: „Munk, der die Ansicht vertritt, daß die Hypertonie den anatomischen Veränderungen an den Gefäßen vorausgeht, neigt mehr zu der Annahme einer „Alteration“ als einer „Kontraktion“. Er denkt dabei daran, bereits in dem Vorstadium der hyalinen Degeneration die Ursache einer Vermehrung des Widerstandes in den Gefäßen zu erblicken und findet diese Erklärung der Blutdrucksteigerung wegen ihrer „Natürlichkeit“ sehr verlockend; „die Ursache der Blutdrucksteigerung wäre dann wohl auch eine anatomische, aber eben noch nicht nachweisbare Veränderung des Gefäßes; er meint die Gefäße der gesamten Peripherie, eine Vorstellung, die nicht nur gar zu phantastisch, sondern wegen der Ausdehnung auf die ganze Peripherie indiskutabel ist, wenn man nicht darunter eine funktionelle Zusammenziehung aller Gefäße versteht“.

Ich kann indes in Volhards Argument keinen entscheidenden Beweis für die Richtigkeit seiner Auffassung sehen. Was wir am histologischen Präparat finden, kann nicht a priori mit dem, was zu Lebzeiten vorliegt, als identisch angenommen werden. Die Härtungsflüssigkeiten, die wir anwenden, haben bekanntlich das Vermögen, Flüssigkeit an sich zu saugen. Wenn die Zellen im Leben angeschwollen sind, werden sie durch Einwirkung dieser Härtungsflüssigkeiten unter Wasserabgabe schrumpfen. Daß man die Glomerulusschlingen offen und blutleer antrifft, braucht nicht auszuschließen, daß ihre Wände zu Lebzeiten angeschwollen waren. Für die Richtigkeit einer solchen Auffassung, daß beim Lebenden eine Schwellung in diesen Schlingen bestand, die das Lumen ganz oder teilweise ausfüllte, spricht die Beobachtung von Langhans. Er schreibt: „Solche Capillaren können für das Blut immer noch durchgängig sein. Das ergibt sich in vielen Fällen aus der Anwesenheit von roten Blutkörperchen und ferner aus den Resultaten der Injektion. Allerdings bedarf es dabei eines oft sehr erheblich höheren Druckes als gewöhnlich; allein das leichtflüssige Berliner Blau dringt doch immer in die Glomeruli ein, und zwar erst in schmalen, in der Achse der Capillaren gelegenen Bahnen, um von hier später auch die an die Peripherie gedrängte feinkörnige Masse gleichsam zu filtrieren und blau zu färben.“ Wenn die Schlingen, wie Volhard annimmt, offen stünden, müßte die Injektionsflüssigkeit die ganze Schlinge ausfüllen und nicht nur den schmalen Raum in der Achse der Capillaren.

Gegen Volhards Auffassung scheint mir ferner folgendes Verhalten zu sprechen. Bei der essentiellen Hypertonie, die sicherlich durch eine spasmodische Kontraktion in den Arteriolen bedingt wird, treten keine Zeichen von Capillarschäden auf. Und dies trotzdem die Blutdrucksteigerung bei dieser Krankheit, wie Volhard selbst an vielen Stellen hervorhebt, bedeutend hochgradiger ist als bei der Glomerulonephritis. Dagegen treten bei der letzteren Krankheit schon früh Zeichen von Capillarschäden auf. Wäre Volhards Ansicht richtig, daß der Arteriolenasmus in beiden Krankheitsarten das Primäre und Wesentliche sei, so müßte auch der gleiche Capillarschaden mit folgendem Ödem, Retinitis, Urinbefund und allgemeinem Krankheitsgefühl in beiden Fällen auftreten. Ja bei der essentiellen Hypertonie müßten diese Symptome um so hochgradiger auftreten als die Blutdrucksteigerung stärker ist. Es ist mir unmöglich, mir das Verhalten anders zu denken, als daß wir es bei der Glomerulonephritis mit einem diffusen, primären Capillarschaden zu tun haben, bei der essentiellen Hypertonie dagegen mit einem primären Arteriolenasmus. Darin stimme ich indes mit Volhard überein, daß auch bei der ersteren Krankheit ein Arteriolenasmus vorkommt. Meiner Auffassung nach ist dieser Arteriolenasmus aber sekundär und reflektorisch durch den Capillarschaden hervorgerufen.

Meine Anschauung wird durch die Ergebnisse physiologischer Untersuchungen gestützt. Dale, Laidlaw, Richard und Krogh haben gezeigt, daß gewisse Stoffe, darunter Histamin, in schwacher Konzentration eine Capillardilatation (Lähmung der Rougetschen Zellen) und in stärkerer außerdem eine Arteriolenkontraktion hervorrufen. Es scheint mir nichts der Annahme zu widersprechen, daß die Arteriolenkontraktion reflektorisch von den affizierten Capillaren ausgelöst wird. Die Innervation der kleinen Gefäße ermöglicht einen solchen Reflex.

Daß bei der akuten Glomerulonephritis Capillarschäden diffus im Körper vorkommen, ist nunmehr so gut bekannt, daß hier keine eingehende Beweisführung erforderlich ist. Die Ödeme, die capillarmorphologischen Veränderungen und die Capillardrucksteigerungen sind Beweis genug dafür. Weitere Beweise dafür, daß bei der Glomerulonephritis besondere Kräfte im Capillarsystem mitspielen, sind die Änderungen der Druckverhältnisse in jeder einzelnen Capillare, die Göbel zuerst nachgewiesen hat und ich selbst in Fällen von Glomerulonephritis habe bestätigen können.

In allen wesentlichen Teilen fällt meine Auffassung über die Ätiologie und Pathogenese der Glomerulonephritis mit der Auffassung Munks zusammen¹.

¹ Seine diesbezügliche Auffassung hat Munk in der ersten Auflage seines Buches über die Nierenkrankheiten vorgelegt. Diese Auflage, die seit mehreren Jahren im Buchhandel vergriffen war, habe ich leider nicht zur Hand bekommen können. Ob sie zeitlich älter ist als der Vortrag, den ich 1919 auf dem nordischen Internistenkongreß in Kopenhagen hielt, weiß ich nicht. Schon bei diesem Vortrag waren meine Capillardruckuntersuchungen beendet, und meine Auffassung über die extrarenale Genese der akuten Glomerulonephritis war schon damals gefestigt. Infolge widrigen Geschicks wurden meine Untersuchungen erst 1922—1923 in eingehenderer Weise in außerschwedischer Sprache veröffentlicht. Das Prioritätsrecht betreffs der Auffassung über die Ätiologie und Genese der Glomerulonephritis, die nunmehr erstarkt und immer mehr anerkannt war, fiel infolge dieser Verhältnisse Munk zu, obzwar seine und meine Auffassung ungefähr gleichzeitig entstanden sein dürften und voneinander unabhängig waren.

Munk ist der Ansicht, daß die akute Glomerulonephritis eine Allgemeinerkrankung ist, bei der das Gefäßsystem besonders affiziert wurde und speziell die Capillaren des Körpers diffus beteiligt sind. Er drückt sich folgendermaßen aus: „Wenn an irgendeiner Stelle des Organismus ein schädlicher Reiz, namentlich infektiös-bakterieller Natur, ausgeübt wird, so beschränkt sich dessen Wirkung und die gegen sie gerichtete Abwehr nicht allein auf die bereits besprochenen lokalen Entzündungserscheinungen, vielmehr nimmt in mehr oder weniger ausgedehntem Maße der ganze Organismus passiv, aber auch aktiv daran teil. Ribbert, der in seiner Entzündungslehre ganz besonders diese allgemeinere Auffassung des Wesens der Entzündung hervorhebt, unterscheidet dementsprechend lokale und allgemeine entzündliche Vorgänge. Die ersteren haben wir bereits kennen gelernt, zu den letzteren zählen das Fieber, die Leukocytenvermehrung, die Bildung der Antitoxine und Antikörper, die Schwellung der Lymphdrüsen, ferner auch die allgemeine Alteration aller Körper-, namentlich der Orgazellen im Sinne einer albuminösen Degeneration, die wir als eine anfänglich gesteigerte vitale Tätigkeit der Zellen ansehen müssen. Diese Veränderung der Zellen haben wir als eine physikalische Dekonstitution des Protoplasmas erkannt, und es ist anzunehmen, daß nicht allein das Protoplasma, sondern alle Körperkolloide, d. h. auch die Körpersäfte, eine Änderung ihres physikalisch-chemischen Zustandes erleiden. Mit dieser Zustandsänderung hängt das Verhalten der Gefäße, namentlich der Capillaren, deren Zellen ganz besonders betroffen werden, sowie des Stoffwechsels zwischen Gewebe und Säften in einem viel höheren Maße zusammen, als uns dies heute bekannt und mit den heutigen technischen Mitteln und Methoden nachzuweisen möglich ist. Jedenfalls ist es angezeigt, bei der klinischen Beurteilung des Wesens der Nephritis und ihrer klinischen Erscheinung, namentlich auch der funktionellen Störungen der Nieren, des Ödems, der Blutdrucksteigerung usw., diese extrarenalen Vorgänge nicht außer acht zu lassen. Je mehr es einer zukünftigen Forschung gelingt, den Zusammenhang dieser Vorgänge mit den physiologischen und pathologischen Erscheinungen der Nierenfunktion zu erkennen, um so höher wird die Warte sein, von der aus wir die klinischen Erscheinungen der Nephritis betrachten können. Die Berücksichtigung der rein chemischen Störungen, wie sie in den modernen Funktionsprüfungen zum Ausdruck kommen, ist ebenso unzureichend wie die streng ausschließliche anatomische Bewertung des Zustandes, um der Nephritis als Krankheit gerecht zu werden. Die Pathogenese der Entzündungsvorgänge in der Niere, welche letztere ja in weitaus den meisten und gerade in den sich besonders durch Gefäß- und Funktionsstörungen auszeichnenden Fällen nicht die Folgen eines lokalen Reizes, sondern die allgemeine Wirkung einer bakteriellen Infektion darstellen, bringt uns deutlich zum Bewußtsein, daß die Nephritis stets eine Allgemeinerkrankung ist und als solche aufgefaßt und beurteilt werden muß.“

Ich wollte die Auffassung Munks mit seinen eigenen Worten wiedergeben, da meine Ansicht so gut mit der seinen übereinstimmt. Wir stehen beide in prinzipiellem Gegensatz zu Volhard, der den Arteriolenasmusus als das primäre, hervorrufende Moment der Krankheit betrachtet, die Möglichkeit eines Capillarschadens aber bestreitet. Die Annahme einer Capillaraffektion als der ersten krankhaften Erscheinung wird jedoch durch alle bisher bekannten capillar-physiologischen und capillarpathologischen Phänomene gestützt.

Volhard stellt sich die Frage, „Wo und wie kommt die Abdrösselung des Blutstromes in den Arterien zustande?“ Seine Antwort auf die Frage lautet: „Es gibt nur zwei Möglichkeiten, entweder ist die Drosselung organisch bedingt oder funktionell.“ Nach meiner Meinung ist dieses Entweder - Oder nicht berechtigt. Für mich müßte es vielmehr heißen Sowohl-als-auch. Meiner Anschauung nach kommt die Krankheit sowohl auf Grund eines organischen Schadens in den Capillaren als auch durch einen funktionellen Krampf in den Arteriolen zustande.

Die Auffassung von Munk, Ricker und Kylin über die Pathogenese jener Krankheit wird von dem pathologisch-anatomischen Befund solcher Fälle, die schon nach einer kurzdauernden Glomerulonephritis gestorben sind, bekräftigt. Solche frühzeitige Fälle sind von Fahr, Hückel, Herxheimer, Ricker, Graeff u. a. veröffentlicht worden.

An dieser Stelle muß hervorgehoben werden, wie auch Ricker ganz richtig betont hat, daß der bekannte von Kuczynski beschriebene Fall nicht zu den frühzeitigen Fällen gezählt werden kann. In diesem Fall war jedoch eine elftägige Glomerulonephritis dem Tode vorhergegangen, der an Pneumonie erfolgte. Es dürfte sich auch lohnen zu erwähnen, daß Kuczynski in seiner ersten Beschreibung des Falles ihn wie einen Fall mit „durchaus typischem Befund einer vollentwickelten Glomerulonephritis“, beschrieben hat.

Die wirklich frühen Fälle, wie sie von den genannten Forschern beschrieben worden sind, haben blutgefüllte Glomeruli gezeigt, wenigstens in den Glomeruli, wo der Prozeß jüngsten Datums saß.

(Es dürfte sich lohnen in diesem Zusammenhang wieder daran zu erinnern, daß normal nur ein Teil der Capillaren für den Blutstrom offen steht. Wenn die Niere Blut empfängt, das mit capillartoxischen Stoffen vermischt ist, werden die Glomeruli zuerst geschädigt werden, die bei jener Gelegenheit für den Blutstrom offen standen. In den andern Glomeruli wird die Schädigung zu verschiedenen Zeitpunkten einsetzen, wobei es darauf ankommt, wann sie sich für den Blutstrom öffnen. Die Frage ist da, ob die toxisch bedingten Glomerulonephritiden nicht immer herdförmig sind, in gleicher Weise wie die von Bähr experimentell hervorgerufenen Uranglomerulonephritiden herdförmig waren.)

Die pathologische Anatomie, wie auch die pathologische Physiologie, spricht also mit Bestimmtheit gegen die Auffassung Volhards von einem Arteriolen-spasmus als das Primäre und Fundamentale betreffs der Pathogenese der Glomerulonephritis. Und diese physiologischen und pathologischen Daten bestätigen gerade die Ansichten, die Ricker und Kylin unabhängig von einander vorgelegt haben. Diese Daten bilden auch den einzigen wissenschaftlich unanfechtbaren Beweis zur Erklärung der Entstehungsart der obenerwähnten Krankheiten.

In einer Hinsicht stimmt die gemeinsame Auffassung Rickers und Kylins mit Volhards überein, nämlich darin, daß eine Arteriolenkontraktion sich bei der akuten Glomerulonephritis vorfindet. Aber dieses ist auch der einzige Punkt, in welchem wir einig sind.

Die pathologisch-anatomischen Bilder, auf welche Volhard entscheidendes Gewicht legt, nämlich die Blutleere und Erweiterung der Glomeruluschlingen, sind spätere Bildungen wie auch „die Wucherung der Capillarzellen“. Hiermit

stimmen auch Duval und Hibard überein. Sie haben als frühzeitige Symptome Hyperämie in den Glomeruli, Dilatation der Schlingen und eine Extravasation von Serum und Blut in den Kapselraum gefunden. Der Zuwachs der Capillaren wie auch die Halbmondbildungen waren dagegen spätere Befunde.

Wie die Blutleere und die Erweiterung der Capillarschlingen zu erklären sind, ist nicht leicht mit Bestimmtheit zu sagen. Es scheint mir, als ob hierbei verschiedene Faktoren wirksam sein können, wobei im einen Falle der eine und im anderen der andere Faktor die größte Bedeutung haben kann. Die Blutleere kann nämlich von einer Schwellung der Kapillarwand hervorgerufen werden, wie Munk angenommen hat. Für diese Möglichkeit sprechen die pathologisch-anatomischen Befunde Munks an Gefrierschnitt- und Doppelmesserschnittpräparaten, wobei er die Endothelzellen deutlich angeschwollen gefunden hat (s. S. 183). Darauf deuten auch die Injektionsversuche Langhans (S. 192). Daß man an unseren gewöhnlichen pathologisch-anatomischen Präparaten, die nach Fixierung, Härtung und Farbengebung erhalten sind, die Glomeruli ausgedehnt findet, kann, wie Munk annimmt und wie ich in meinem Hypertoniebuche betont habe, die Folge einer „Abquellung“ der Endothelzellen sein.

Ricker bringt eine andere Erklärung zur Blutleere der Kapillarschlingen vor, die mir, wenigstens für einige Fälle, wahrscheinlich scheint. Er schreibt folgendes:

„Im Vorübergehenden haben wir gesehen, daß eine terminale Strombahn, soweit ihre Constrictoren gelähmt gewesen waren, an der Reizung der Constrictoren, die das Erlöschen der Zirkulation beim Übergange des Lebens in den Tod mit sich bringt, nicht teilnimmt. Wenn auch in dem uns jetzt beschäftigenden Stadium die Constrictoren der terminalen Gebiete bereits ein sehr Geringes an Erregbarkeit wiedergewonnen haben, so kann doch keine Rede davon sein, die Armut der sogenannten geblähten Schlingen an Blutkörperchen auf Entleerung durch Kontraktion infolge Constrictorenreizung zurückzuführen, also so zu erklären, wie dies beim Eintritt des Todes in der normalen Niere vor sich geht. Wenn sich also die Glomeruli sozusagen aus eigener Kraft nicht entleeren, so muß eine andere Kraft im Werke sein, die beim Sterben entsteht.

Um sie namhaft zu machen, berichten wir über folgenden Versuch, den wir oft an verschiedenen Organen mit dem gleichen Ergebnis angestellt haben; und zwar hier, wo wir es mit der Niere zu tun haben, an der Niere des Kaninchens.

Die Niere nach Unterbindung des Harnleiters befindet sich in einem starken peristatischen Zustande, der namentlich in den ersten Tagen mit (geringer) Diapedesisblutung aus den Glomerulis einhergeht. Betrachtet man durch die dünne Fibrosa eines jungen Tieres mit dem binokularen Mikroskop die (inter-tubulären) Capillaren, so sieht man sie sämtlich erweitert, mit dunkelrotem Blut (verlangsamt) durchströmt; Adrenalin (1:10 000) ist aufgeträufelt ohne Einfluß, dasselbe Mittel, das in der normalen Niere die Oberfläche blaß macht. Tötet man das Tier durch Ätherinhalation, so sieht man unter dem Mikroskop einen größeren Teil der Capillaren sich entleeren.

Wie erklärt sich diese Wirkung der Tötung? Das ergibt sich leicht aus der Beobachtung der (muskulösen) Aorta und ihrer Äste sowie deren Zweige bis

zu kleinen, z. B. bis zu den in die Darmwand eintretenden. Sie alle erfahren beim Aufhören der Herztätigkeit, wie das Herz, dessen linke Hälfte bei der Sektion stärkst zusammengezogen ist, eine starke Kontraktion, die das Blut in Organen mit normal erregbarem Strombahnnervensystem unter Beteiligung der Capillaren in das Venensystem wirft. Wie das Erblassen eines größeren Teiles der Rinde beweist, ist diese Kontraktion, die auch die engen oder verengten Arterien betrifft, die die Verlangsamung des Blutes im erweiterten Teil unterhalten hatte, stark genug, Blut auch aus sich nicht kontrahierenden Capillaren, wie sie in der Niere nach Harnleiterunterbindung vorhanden sind und wie sie die Nierenkörner in dem uns jetzt beschäftigenden Stadium der Nephritis besitzen, hinauszubefördern; sie gelangen dadurch in die Efferentes und die umspinnenden Capillaren, das zweite Strombahnsystem der Nierenrinde, das sich als ebenfalls im peristatischen Zustande befindlich zwar nicht zusammenzieht, aber von der eintreffenden Welle in wechselndem Grade mit beeinflußt wird.

Es ist ein leichtes, eine solche Niere mit dem erweiterten Ureterstück so abzubinden, daß sie bei der Herausnahme aus dem Körper keine Spur von Blut verliert, untersucht man sie nach Fixierung in Formol, dessen Eindringen durch Ersatz der Beckenflüssigkeit durch diese Fixierungsflüssigkeit und durch Wärme von 37° erleichtert wird, in Paraffinschnitten, so findet man die Capillaren großer Rindenteile, dieselben Capillaren, die man im lebenden Tier gefüllt gesehen hatte, blutleer; man findet auch viele Glomeruli mit blutleeren Schlingen; dort klaffen sie selten, hier klaffen sie ausgesprochen.

Wir wenden uns zu einem anderen hierher gehörenden Versuch.

In der Regio pankreatica nach Unterbindung des Ductus pancreaticus, in der in den ersten Tagen ein sehr starker peristatischer Zustand herrscht mit partieller Stase und mehr oder minder ausgedehnter Diapedesisblutung, werden in dem Teil, wo die Kreislaufsänderung am stärksten ausgebildet ist, nämlich im Mesenterium, diejenigen terminalen Gebiete, die man in Arteriolen, Capillaren und Venen stark erweitert und stärkst verlangsamt durchströmt sieht, Gebiete, in denen Stasecapillaren vorhanden sind, bei der Tötung trotz Kontraktion des Herzens und der vor dem erweiterten Teil der Strombahn gelegenen, im peristatischen Zustande engen und verengten größeren und mittleren Arterien nicht auf die angegebene Weise entleert; wir führen das auf die dann bestehende „ungeordnete“ Strömung zurück, bei der ein plasmatischer Wandstrom fehlt, die roten Blutkörperchen unregelmäßig im Plasma verteilt sind und Neigung haben, Klümpchen zu bilden; hierdurch dürfte das Blut schwer beweglich werden. Beobachtet man aber die Drüse mit dem nur wenig geringeren Grade der Kreislaufsänderung, wie er 4—5 Tage nach der Gangunterbindung besteht, so sieht man unter seinen Augen die erweiterten Capillaren leer werden, die man vor der Tötung gefüllt und verlangsamt durchströmt gesehen hatte; dies vollzieht sich so, wie von der Niere mit etwa demselben Grade des peristatischen Zustandes angegeben. Diese Entleerung kann unvollständig ausfallen, insbesondere so, daß (vermehrte) weiße Blutkörperchen zurückbleiben.

Von den Arterien sei noch bemerkt, daß im Tod durch Kontraktion entleerte sich früher oder später wieder erweitern; sie können dann sogar wieder eine gewisse Menge Blut erhalten, und zwar, wie es scheint, aus größeren Arterien, die sich beim Sterben nicht völlig entleert hatten; meist aber bleiben dieselben

Arterien (der Regio pankreatica), die man sich hatte verschließen sehen, nach Eintritt der Erweiterung blutleer.

Schließlich sei noch, zu späterer Verwendung, eines Versuches gedacht, den wir jüngst angestellt haben.

Wir haben in der Niere einige Tage nach der Unterbindung des Harnleiters die erweiterten, verlangsamt durchströmten Capillaren festgestellt, haben dann mit einem scharfen Messer eine dünne Kalotte abgetragen und sie ohne sie zu berühren in Formol gebracht. Es entwich in dieser Lösung eine kleine Menge Blut; Paraffinschnittpräparate ergaben blutleere, klaffende Capillaren.

Diese Bemerkungen müssen hier genügen. Es handelt sich um einen Gegenstand, der dringend der systematischen Bearbeitung bedarf; wir selbst sind zu ihr bisher nicht gekommen, haben aber viele gelegentliche Erfahrungen gesammelt, die uns die hohe Komplikation des Verhaltens der Strombahn nach dem Erlöschen der Herztätigkeit deutlich vor Augen geführt haben. Was wir oben an häufig gemachten gelegentlichen Beobachtungen mitgeteilt haben, ist durch Versuche, die wir während des Niederschreibens dieser Abhandlung angestellt haben, von uns bestätigt worden.

Was wir im vorhergehenden von der Zusammenziehung der linken Herzhälfte und des erregbaren Teiles der Strombahn angegeben haben, ist ein Vorgang nervösen Ursprungs, eine letzte Kontraktion, die auch nach Herz- und Arterienchwäche (nicht zu starken Grades) auftritt, in einer Stärke, die wie im Leben verwirklicht gewesen war, und ein Verharren auf längere Zeit im kontrahierten Zustande, den man (soweit Muskulatur in Betracht kommt) als Totenstarre bezeichnet, die sich später löst. An dieser Stelle unserer Darstellung entnehmen wir dem Mitgeteilten nur die Erklärung dafür, daß nach einer gewissen Dauer der Nephritis, in der zweiten Periode, aus der die ersten mikroanatomischen Präparate zur Verfügung stehen, die Glomeruli, mit denen wir es jetzt zu tun haben, in der Leiche mehr oder minder blutleer angetroffen werden können.“

Wir finden also, daß die Volhardschen Hypothesen betreffs der Ursache der Blutleere der Capillarschlingen nicht zutreffend sind. Und wenn Volhard annimmt, daß diese Capillarschlingen im Leben des Glomerulonephritiskranken offen stehen, scheint dies nicht zu gelten.

VI. Symptomatologie.

A. Die subjektiven Symptome.

Da die betreffende Krankheit in den meisten Fällen sich einer akuten Infektionskrankheit anschließt, ist es nicht leicht zu bestimmen, welche subjektiven Symptome zu der abklingenden Infektionskrankheit oder zu der anfangenden Glomerulonephritis gehören. Diese Schwierigkeit kommt vor allem daher, daß die subjektiven Symptome der akuten Glomerulonephritis im ganzen mit den Symptomen übereinstimmen, die zu einer gewöhnlichen Krankheitsrekonvaleszenz gehören. Ein häufiges subjektives Symptom macht jedoch hier eine Ausnahme. Es sind die typischen Schmerzen in der Nierengegend, die jedoch nicht selten fehlen.

Das Symptom, das die Patienten manchmal am frühesten beobachten, ist der Harndrang. Dieser gibt dem Patienten oft Anlaß, das Aussehen seines Urins selbst zu beobachten. Gewöhnlicherweise findet der Patient dann, daß der Harn mehr oder weniger rötlich gefärbt ist. Wie bekannt, ist dies durch einen Blutzuguß im Urin verursacht.

Das Symptom, das nächst den Schmerzen in der Nierengegend den Patienten am meisten belästigt, ist bedingt durch die von der akut einsetzenden Blutdrucksteigerung hervorgerufene Herzinsuffizienz. Der Kranke wird von Herzklopfen, Druck auf der Brust und Atemlosigkeit belästigt. In schwierigen Fällen kann hierzu ein mehr oder weniger hervortretendes Lungenödem kommen, in den schlimmsten Fällen erfolgt der Tod unter dem Bilde einer akuten Herzinsuffizienz.

Andere gewöhnliche Symptome sind allgemeine Müdigkeit und Kopfschmerzen. Sie werden teils von dem durch allgemeinen Capillarschaden hervorgerufenen Defekt in der Gewebsnutrition verursacht, teils von der Herzinsuffizienz, die außerdem nach ihrem Maße dazu beiträgt, die Gewebsnutrition zu verschlechtern.

In nicht so ganz ungewöhnlichen Ausnahmefällen gibt der Kranke an, daß das Sehvermögen schlechter geworden ist, in diesem Falle von einer hinzukommenden Retinitis albuminurica bedingt.

Oft klagt der Kranke über einen herabgesetzten Appetit, über Brechreiz und bisweilen Erbrechen.

In einigen Fällen findet man auch heftiges Nasenbluten.

Ziemlich oft, besonders in Fällen mit Ödem oder Ödemtendenz, klagt der Kranke über gesteigerten Durst.

B. Die objektiven Symptome.

Bei der Frage nach der Ätiologie und Pathogenese vorliegender Krankheit wurde schon betont, daß die Krankheit als ein allgemeiner, diffuser Capillarschaden des ganzen Körpers entsteht. Als eine Folge dieses diffusen Capillarschadens und der im Zusammenhang hiermit diffus im Körper entstehenden Arteriolenkontraktion wird eine Reihe von Symptomen in den verschiedenen Organen des Körpers hervorgerufen, soweit diese Symptome subjektiv wahrnehmbar sind. Einige dieser Symptome können objektiv festgestellt werden schon einen oder einige Tage, ehe der Harn die Bestandteile enthält, die früher als pathognomonisch für die Krankheit angesehen wurden. Dieses Stadium, das dem Auftreten des Eiweißes im Harn vorhergeht, ist das pränephritische Stadium genannt worden. Mit diesem Namen hat man feststellen wollen, daß die Krankheit primär eine allgemeine Krankheit und anfangs nicht allein eine Nierenkrankheit ist. Der Name muß indessen in dieser Hinsicht als mißlungen angesehen werden, da die diffuse Gefäßkrankheit sowohl die Nieren als den übrigen Körper berührt. Der Namen pränephritisch dürfte darum lieber mit präalbuminurisch ersetzt werden. Ich werde darum hier von dem präalbuminurischen Stadium sprechen.

Es gibt kein Symptom, das an und für sich bei der akuten Glomerulonephritis pathognomonisch ist. Die Diagnose kann darum niemals aus einem einzigen Symptome gestellt werden, sondern das ganze Krankheitsbild

ist für die Diagnose entscheidend. Die führenden Symptome sind die Blutdruck- und Capillardrucksteigerung, das Ödem und die Urinsymptome, d. h. Albuminurie, Hämaturie und Cylindrurie.

Wickbom hat unter diesen Symptomen die Cylindrurie und Hämaturie als die führenden abscheiden wollen, und will beim Vorkommen dieser beiden die Diagnose „akut Glomerulonephritis“ stellen, und zwar auch in solchen Fällen, wo Blutdrucksteigerung und Albuminurie fehlen. Wickbom scheint mir hier auf einem falschen Wege zu sein, besonders da er ein entscheidendes Gewicht schon auf das Vorkommen mikroskopisch kleiner Mengen von Blut im Urin legt. Wir wissen jedoch, daß Blut im Urin bei vielen anderen krankhaften Zuständen vorkommt, ja daß rote Blutkörperchen im Urin sogar bei vollständig gesunden Personen angetroffen werden können. Betreffs des Vorkommens der Cylinder kann man auch im Urin vollständig gesunder Personen einzelne antreffen, eine Tatsache, die vielleicht nicht so bekannt ist, wie es wünschenswert wäre.

1. Die Capillardrucksteigerung.

a) Während des präalbuminurischen Stadiums.

Untersuchungen über das Verhalten des Capillardruckes während des präalbuminurischen Stadiums der sogenannten akuten Glomerulonephritis wurden zuerst von mir vorgenommen. Ich maß bei Scharlachpatienten den Capillardruck jeden (oder jeden zweiten) Tag und fand, daß während der für das Einsetzen der Glomerulonephritis kritischen Periode der Capillardruck oft anstieg. In einigen Fällen, bei welchen die Capillardrucksteigerung die höchsten Werte zeigte, setzte eine Glomerulonephritis ein. Die Capillardrucksteigerung ging den Nierensymptomen einige Tage bis eine Woche voraus. In den Fällen, bei denen Erhöhung des Capillardruckes nicht gefunden war, trat niemals Nephritis auf.

Später habe ich in derselben Weise Fälle von Angina tonsillaris mit täglichen Capillardruck- und arteriellen Blutdruckmessungen samt Harnuntersuchungen betreffs Albumen, Blutkörperchen und Cylinder verfolgt. In einem von diesen Fällen ist eine akute Glomerulonephritis entstanden. Auch in diesem Falle setzte eine Capillardrucksteigerung früher als die Harnsymptome der Nephritis ein.

Der Fall war folgender: Herr Th. 20 Jahre alt. Erkrankte 23. I. 1924 an Angina tonsillaris. Wurde 24. I. in das Militärkrankenhaus zu Eksjö eingeliefert. Im Rachen typische Angina tonsillaris. Mikroskopisch fand man in einer Rachenprobe Streptokokken. Innere Organe ohne Befund. Blutdruck 110 mm Hg. Capillardruck 120 mm. H_2O Schwankungen zwischen den einzelnen abgelesenen Capillardruckwerten 30 mm H_2O . Im Harn kein Albumen. 26. I. Blutdruck 115 mm Hg. Der Druck in einer einzelnen fixierten Capillare schwankt zwischen 95—140 mm H_2O . Im Harn kein Albumen. 27. I. Blutdruck 125 mm Hg. Im Harn kein Albumen. 28. I. Am Morgen Blutdruck 130, Capillardruck 240 mm H_2O (Durchschnittswert). Bei Bestimmungen an einer fixierten Capillare findet man große Schwankungen (zwischen 160—290 mm H_2O). Im Harn kein Albumen. Am Abend desselben Tages enthielt der Harn Albumen, einzelne rote Blutkörperchen und einzelne Zylinder. Der Fall verlief wie eine typische leichte akute Glomerulonephritis.

Diese klinischen Ergebnisse werden durch die schönen tierexperimentellen Untersuchungen Beckmanns ergänzt. Beckmann untersuchte an Kaninchen

das Verhalten des arteriellen Blutdruckes und des Capillardruckes bei experimenteller Nierenveränderung teils nach Adrenalininjektion, teils nach Bleivergiftung und teils nach Vergiftung mit Uretan oder Diphtherietoxin.

Nach einer einzigen Injektion von Adrenalin fand Beckmann eine gleichzeitige Steigerung des Blutdruckes und des Capillardruckes. Die Capillardrucksteigerung gab Werte bis auf 300 mm H₂O. (Die Normalwerte des Capillardruckes bei Kaninchen fand Beckmann zwischen 100—200 mm H₂O.)

Nach Injektionen von täglich 2,0 ccm d-Suprarenin an Kaninchen fand Beckmann hochinteressante Ergebnisse. Die Adrenalininjektionen wurden täglich zwischen 5—6 Uhr abends gegeben. Der Capillardruck und der arterielle Blutdruck wurden stets vor der Injektion gemessen. Erst nach Verlauf einer Woche fand Beckmann ein Ansteigen des Blutdruckes vom Mittelwert 100—130 mm. Der Capillardruck wies jedoch schon am zweiten Tag nach Beginn der Injektionsbehandlung ein Ansteigen bis auf 450 mm H₂O. Zu der Zeit des Blutdruckanstiegs schnellte der Capillardruck bis auf 800 mm H₂O. Gleichzeitig treten sehr starke Schwankungen des Capillardruckes in kurzer Zeit auf, wie sie schon früher Göbel bei menschlichen Nephritiden beobachtet hat. — Im ganzen bekam das Tier 39 mg d-Suprarenin. Die Injektionen wurden dann ausgesetzt. Der Blutdruck fing danach an langsam zu sinken, um nach 22 Tagen 60 mm Hg zu erreichen (also unter den anfänglichen Mittelwert). Das Abfallen des Capillardruckes folgte langsamer. Nach 1½ Monaten war auch der Capillardruck wieder zu normalen Werten abgesunken. Genaue Harnuntersuchungen ergaben während der ganzen Zeit keine pathologischen Veränderungen seitens der Nieren.

Die Resultate nach der Bleivergiftung gaben im großen und ganzen ähnliche Ergebnisse betreffs Blutdruck und Capillardruck. Was die Nieren betrifft, kam jedoch eine Nephritis hinzu. Beckmann berichtet über diese Untersuchungen folgendermaßen: „Ich injizierte 2 ccm einer Aufschwemmung frisch gefällten Bleicarbonats unter die Rückenhaut eines Kaninchens. Nach 5 Tagen wurden zum ersten Male die schon bei dem Suprarenintier erwähnten starken pathologischen Schwankungen des Capillardruckes binnen kurzem Zeitraum beobachtet. Der Capillardruck war in den vorhergehenden Tagen langsam angestiegen und erreichte an diesem Tag 500 mm H₂O. An demselben Tag stieg der Blutdruck, der bis jetzt normal geblieben war, plötzlich von dem Normalwert 75 bis auf 130 mm Hg. Diese besonders auffällige Parallelität muß wohl mit Sicherheit darauf hindeuten, daß das Auftreten spastischer Kontraktionszustände im Capillargebiet hier als Ursache der Blutdrucksteigerung in Betracht kommt. Der Blutdruck stieg weiterhin in den nächsten Tagen auf 140, nach 14 Tagen unter Schwankungen auf 150 mm Hg an. Der Capillardruck erreichte in dieser Zeit unter Fortdauer der starken Schwankungen als Höchstwert 760 mm H₂O. Am 12. Tag wies der Harn erstmals Spuren von Eiweiß auf, die von da ab eine längere Zeit nachweisbar blieben. Eine starke Eiweißausscheidung trat nicht auf. Im Sediment fanden sich keine pathologischen Formbestandteile. In den nächsten 1½ Monaten blieben die Veränderungen des Capillardruckes bestehen, wenn die Maximalwerte auch ein wenig absanken. Immerhin wurden in dieser Zeit noch Werte von 500—600 mm H₂O gemessen. Dagegen fiel der Blutdruck langsam ab und betrug nach Ablauf dieser 1½ Monate nur 70—75 mm Hg, hatte also wieder den Normalwert erreicht. Der Urin war zu dieser Zeit wieder eiweißfrei. Nun wurde wiederum ein Depot von 2 ccm Bleikarbonataufschwemmung gesetzt. Der Blutdruck stieg binnen 4 Tagen wieder auf 120 mm Hg, der Capillardruck auf 800 mm H₂O. Gleichzeitig trat wieder spurweise Albuminurie auf, die sich in den nächsten Tagen verstärkte. Der Unterschied zwischen dem weiteren Verlauf der Blutdruck- und der Capillardruckkurve konnte auch nach dieser Injektion, wie nach der ersten, beobachtet werden. 1½ Monate nach der zweiten Injektion, 3 Monate nach Beginn der Intoxikation im ganzen, betrug der Blutdruck wieder 75 mm Hg, der Capillardruck schwankte zwischen 130 und 370 mm H₂O. Eine neue Injektion von 5 ccm Bleikarbonataufschwemmung führte schon nach 2 Tagen zum Tode des Tieres.“

Nach subcutaner Injektion mit 0,5 ccm Diphtherietestgift an einem Kaninchen fand Beckmann ebenso Capillardrucksteigerung und Blutdrucksteigerung schon nach 2 Tagen. In diesem Falle trat Albuminurie und Cylindrurie gleichzeitig mit der Drucksteigerung auf. Die Capillardrucksteigerung erreichte Werte von 700 mm H₂O. Die Erscheinungen gingen vom etwa 10. Tag nach der Injektion in ziemlich gleichmäßigem Grade zurück. Blutdruck und Capillardruck wurden normal, die Albuminurie verschwand. Nach

Uretanvergiftung an einem Kaninchen fand Beckmann ebenfalls Capillardruck- und arterielle Blutdrucksteigerung und gleichzeitig starke Albuminurie und Zylindrurie. Das Tier starb 8 Tage nach der Uretanvergiftung.

Stellen wir jetzt die erwähnten Untersuchungen von Beckmann und mir zusammen, so finden wir, daß in gewissen Fällen die Capillardrucksteigerung und Blutdrucksteigerung frühzeitiger als die Nierensymptome auftreten. Und zwar gilt dieses Verhalten sowohl für die Scharlalnephritis und Anginanephritis als auch für die experimentelle Bleinephritis bei Kaninchen. Ganz besonders bedeutungsvoll scheint es uns zu sein, daß sowohl Beckmann als wir selbst große Schwankungen im Capillardruck während dieses pränephrischen Stadiums gefunden haben. Diese große Schwankungen möchten wir als eine besondere Unruhe in den Gefäßen auffassen. Die Ursache dieser Unruhe sehen wir in einer funktionellen Capillar- und Präcapillarkontraktion und Dilatation. Durch die Giftwirkung werden die kleinen Gefäße zuerst zu spastischen Kontraktionen gereizt. Wenn die Giftwirkung kräftiger wird, werden auch die Gefäßveränderungen stabilerer Natur, und die Drucksteigerung wird mehr konstant. Während die krankhaften Vorgänge später sich zurückbilden, werden die Schwankungen wieder größer, wie besonders Göbel bei menschlicher Nephritis in dem Ödematusschwemmungsstadium gefunden hat.

b) Der Capillardruck bei der ausgebildeten Nephritis.

Im Jahre 1919 erwähnte Kylin, daß bei Fällen sogenannter akuter Glomerulonephritis der capillare Druck erhöht war. Bei Fällen von essentieller Hypertonie dagegen war er normal, sofern nicht Herzinsuffizienz mit Stasierung vorlag. In diesem Falle war der Capillardruck erhöht.

Die Capillardrucksteigerung bei der akuten Glomerulonephritis war oft hochgradig, bis über 500 mm H₂O. Der höchste gemessene Wert war 750. Im allgemeinen lag er zwischen 300—400 mm H₂O. Die Capillardrucksteigerung stand in keinem sicheren Zusammenhang mit dem arteriellen Blutdruck. So fand Kylin Fälle, wo der arterielle Blutdruck anscheinend in normalen Grenzen lag, während der Capillardruck hochgradig erhöht war. In anderen Fällen aber war die Capillardrucksteigerung nur mäßigen Grades, die arterielle Blutdrucksteigerung indessen hochgradig. In einigen Fällen, die Kylin unter wiederholten Messungen des Capillardruckes und des arteriellen Blutdruckes jede Woche verfolgen konnte, fand er jedoch einen gewissen Parallelismus zwischen diesen beiden Drucken. Es zeigte sich nämlich, daß in einigen leichten Fällen der Anstieg des Blutdruckes und Capillardruckes, in mm Hg umgerechnet gleichgroß war. In schwereren Fällen mit hochgradiger Blutdrucksteigerung fand Kylin keinen Parallelismus betreffs des Anstiegs dieser beiden Drucke.

Durch Nachuntersuchungen von mehreren Autoren wurden die Angaben Kyilins bestätigt. So fand Secher Capillardrucksteigerung bei mehreren Fällen von akuter Glomerulonephritis. In einem Fall fand er Capillardrucksteigerung ohne gleichzeitige Blutdrucksteigerung. Göbel, Meldolesi, Britanischky und Weissmann, Müller, Gherardini und Brasi haben ebenfalls die Capillardrucksteigerung bei akuter Glomerulonephritis bestätigt.

Klingmüller fand unter 10 Fällen von akuter Glomerulonephritis in verschiedenen Stadien Capillardrucksteigerung in 7 Fällen. (Es ist geeignet Erstaunen zu erwecken, daß er daraus den Schluß zieht, daß Capillardrucksteigerung bei akuter Glomerulonephritis nicht vorkommt.)

Bei der Graviditätsnephritis fanden Nevermann und Grzechowiak gleichfalls Capillardrucksteigerung.

Während der Ausheilung der Nephritis sinkt der Capillardruck, um schließlich normale Werte zu erreichen. Der arterielle Blutdruck sinkt, wie es scheint, im allgemeinen schneller als der Capillardruck. Die Capillardrucksteigerung bleibt oft länger bestehen als die arterielle Blutdrucksteigerung. Dies stimmt auch mit den auf Seite 201 schon erwähnten Ergebnissen Beckmanns überein.

Von großem Interesse sind die Befunde Göbels über große Capillardruckschwankungen während der Ausschwemmung der Nephritisödeme.

2. Die arterielle Blutdrucksteigerung.

a) Die Blutdrucksteigerung während des präalbuminurischen Stadiums.

α) Die sog. akute Glomerulonephritis nach Angina tonsillaris.

Schon Riegel soll laut Volhard erwähnt haben, daß die Blutdrucksteigerung als ein früheres Symptom bei der akuten Glomerulonephritis auftreten kann als die Nierensymptome. Dasselbe soll auch Henschen in klinischen Vorlesungen bemerkt haben.

Während des Weltkrieges wurden sporadische Fälle von akuter Glomerulonephritis erwähnt, die mit Blutdrucksteigerung und Ödem begannen, bei denen sich die Nierensymptome jedoch später einstellten (Nonnenbruch, Volhard, Müller). Ja, in einer Anzahl Fälle fehlten die Nierensymptome während der ganzen Krankheit. Nonnenbruch beschreibt sogar einen Fall von Kriegsnephritis ohne Eiweiß, aber mit Blutdrucksteigerung (170 mm Hg) und Ödem, der nach einigen Tagen durch einen urämischen Anfall kompliziert wurde. Albuminurie trat in diesem Fall nicht auf. Einen ähnlichen Fall mit Urämie von eklamptischem Typus ohne Albuminurie habe ich auch zu beobachten Gelegenheit gehabt. Hierbei stellten sich indessen später Eiweiß und rote Blutkörperchen im Harn ein, wodurch die Diagnose gesichert wurde. Auch einen zweiten solchen Fall mit hochgradigem Ödem, Blutdrucksteigerung und Vermehrung des Reststickstoffes, aber ohne Albuminurie war ich in der Lage zu sehen. Der Patient war an einer Infektion der oberen Luftwege erkrankt und starb an einer Bronchopneumonien. Der Fall verlief folgendermaßen.

Hartwig, W., 32 Jahre, Studierende. Früher immer gesund. Seit 3 Wochen erkältet mit Fieber und Bronchitis. Seit 2 Wochen Ödeme. Die letzten Tage Verschlechterung. Harnmenge der letzten Tage sehr niedrig.

St. 26. V. 1923.

Allgemeiner Zustand schlecht. Dyspnöe. Bedeutende Ödeme. Pulm: Pleuraexsudat. Cor: Syst. Nebengeräusch, Dilatatio cordis nach links. Bauch: o. B., Leber und Milz nicht vergrößert, Blutdruck 175/95. Harn: Klar, sauer Sp. G. 1,024. Heller: — Zucker: — Im Sediment: Weiße und rote Blutk. und einige Zyl. Retinit. alb. Rest-N 98.

1. VI. Pulm: Bronchopneumonien. 2. VI. Mors.
Sein Blutdruck geht aus Abb. 2 hervor.

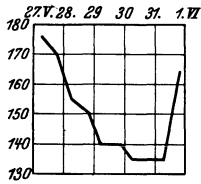


Abb. 2. Glomerulonephritis ohne Albuminurie.

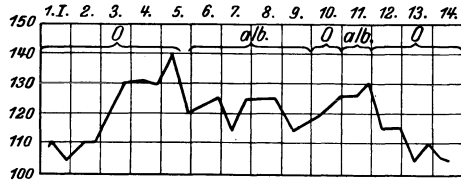


Abb. 3.

Auch Guggenheimer, Munck, Kauffmann, Laura Meyer u. a. haben über ähnliche Fälle berichtet.

Um eine bestimmtere Auffassung von dem Zeitpunkt des Einsetzens der Blutdrucksteigerung beim Entstehen der akuten Glomerulonephritis zu erhalten, habe ich mit täglichen Blutdruckmessungen vom zweiten Krankheitstage an

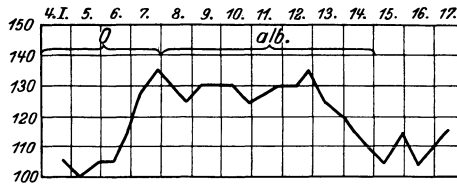


Abb. 4.

eine Anzahl Fälle von Angina tonsillaris verfolgt. In einigen Fällen stellte sich eine typische, wenn auch leichte Glomerulonephritis mit Albumen, Cylindern und Hämaturie ein. Diese Fälle wiesen ein pränephritisches Stadium mit langsam steigendem Blutdruck auf (s. Abb. 3 und 4 die von zwei solchen Fällen herkommen). Als die Blutdrucksteigerung ungefähr 25 mm Hg erreicht hatte,

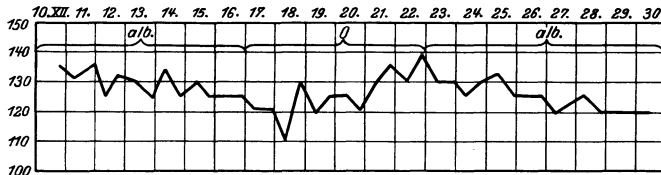


Abb. 5.

traten die Urinsymptome bei der Krankheit hervor. Das gleiche Verhältnis fand ich auch bei einem Fall von Glomerulonephritis, der sich im Rekonvaleszenzstadium befand und frei von Urinsymptomen war, aber nach einer Angina tonsillaris rezidierte (Abb. 5).

Einige der genannten Fälle von Angina tonsillaris wiesen nur eine geringgradige Blutdrucksteigerung auf, die wieder verschwand, ohne daß Albumen im Urin nachgewiesen werden konnte.

Hieraus ziehe ich die Schlußfolgerung, daß die Albuminurie ein relativ spätes und nur in den etwas schwereren Fällen auftretendes Symptom der Krankheit ist, die wir akute diffuse Glomerulonephritis benannt haben.

β) Die Scharlachnephritis.

Bei dieser Krankheit treten blutdrucksteigernde Symptome auch früher auf als die Nierensymptome.

Ich führte im Sommer 1919 konsequente Messungen des Capillardrucks bei Scharlachpatienten durch, um zu sehen, wann die Drucksteigerung begann. Das Material bestand aus 20 Individuen im Alter von 9 bis 32 Jahren. Anfangs mußte ich zwei Fälle ausscheiden, die früher Albuminurie gehabt hatten und bereits von vornherein Capillardrucksteigerung aufwiesen. Von den übrigen zeigten die Mehrzahl eine leichte Capillardrucksteigerung und unter ihnen 3 Patienten eine erhebliche. Diese 3 bekamen einige Tage nach Einsetzen der Capillardrucksteigerung eine leichte Glomerulonephritis.

Ungefähr gleichzeitig mit dieser Untersuchung wurde eine ähnliche von Dr. Lundberg im Stockholmer Epidemiekrankenhaus durchgeführt. Er verfolgte mit täglichen Messungen des arteriellen Blutdrucks und täglichen Urinuntersuchungen eine große Anzahl Scharlachfälle. Von diesen bekamen 20 Patienten Glomerulonephritis. Auch in diesen Fällen ging der Glomerulonephritis eine 3—7 tägige Blutdrucksteigerung voran, die Werte von ungefähr 25 mm Hg erreichte, ehe die Nierensymptome nachgewiesen werden konnten.

Koch hat einige Jahre später in der Volhardschen Klinik diese Ergebnisse bestätigt.

b) Das Verhalten des Blutdrucks während des Verlaufs der Glomerulonephritis.

Wir haben gesehen, daß der akuten Glomerulonephritis ein präalbuminurisches Stadium vorausgeht, während welches der Blutdruck langsam steigt und bis auf 25 mm Hg über den normalen Blutdruckwert des betreffenden Individuums hinaufgeht. Darauf setzen die Nierensymptome ein, und wir haben es von dem Tage an mit der sogenannten akuten Glomerulonephritis zu tun.

Das Verhalten des Blutdrucks von dieser Zeit an ist besonders von Moog und Schürer studiert worden, obgleich auch Volhard, Kaliebe und Guggenheimer sich hierum Verdienste erworben haben.

Moog und Schürer haben die Tagesschwankungen des Blutdrucks studiert und dabei gefunden, daß diese während der akuten Glomerulonephritis bedeutend größer sind als unter normalen Verhältnissen. Besonders hervortretend fanden sie die Schwankungen während des Rekonvaleszenzstadiums der Glomerulonephritis, wo sie sich zwischen Morgen und Abend bis auf 50 mm Hg belaufen konnten.

Veranlaßt durch die Befunde dieser Forscher, die geeignet waren anfänglich Erstaunen zu erwecken, unternahm ich eine ähnliche Untersuchung und konnte bei Fällen schwerer Glomerulonephritis ihre Resultate bestätigen. Doch stellte ich nie so große Schwankungen fest wie Moog und Schürer. In leichten Fällen mit Blutdrucksteigerung von nicht über 150—160 mm Hg fand ich weiter, daß die Tagesschwankungen das Normale nicht überstiegen.

Ich stellte also zwei verschiedene Typen von Blutdrucksteigerung bei Glomerulonephritis fest. Ich will diese durch die folgenden Fälle vorführen, von denen zwei leichte und drei schwere Fälle waren.

1. Eine 20jährige Frau, die im Alter von 3 Jahren Poliomyelitis durchgemacht hat und danach im rechten Bein gelähmt war. Sonst soll sie immer gesund gewesen sein. Sie erkrankte 14 Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus an Parotitis. Einige Tage später erscheint Albumen im Urin. Bei der Einlieferung ist der Blutdruck 130/80. Urin: Albumen +, Blut +, Zylinder +. Innere Organe ohne Befund.

Die Blutdruckkurve zeigt eine gleichmäßige Senkung ohne größere Tagesvariationen und stellt sich schließlich auf einen Wert von 105—110 mm Hg ein (Abb. 6).

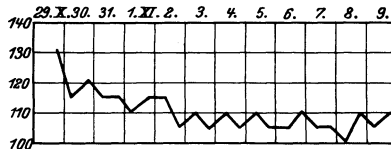


Abb. 6.

2. Ein 25jähriger Mann, der 1917 „Eiweiß“ gehabt haben soll. Sonst immer gesund. Nach einer Infektion der oberen Luftwege bekommt er blutigen Urin, weshalb er ins Krankenhaus aufgenommen wird. Bei der Einlieferung: Blutdruck 140 mm Hg, Urin: Albumen +, Blut +, Zylinder +. Innere Organe ohne Befund. Während des Krankenhausaufenthalts geht es dem Patienten besser, der Urin wird eiweißfrei, der Blutdruck sinkt (s. Abb. 7).

3. Eine 33jährige Frau, die mit 5 Jahren Nierenblutung gehabt haben soll. Niemals Eiweiß im Urin. Erkrankte nach einer Angina tonsillaris an einer typischen Glomerulo-

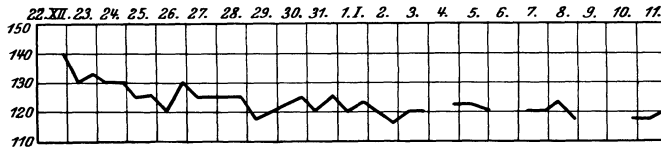


Abb. 7.

nephritis, weshalb sie ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Bei der Einlieferung: Blutdruck 150/102 mm Hg, Urin: Albumen +, Blut +, Zylinder +. Innere Organe ohne Befund. Abb. 8.

Die Blutdruckkurve weicht etwas von den vorhergehenden ab, da wir in diesem Falle hin und wieder größere Tagesvariationen als bei den vorerwähnten Fällen sehen. Diese Variationen sind jedoch keineswegs so ausgesprochen wie in den Kurven der benignen Nephrosklerosen. Der Capillardruck, der bei der Einlieferung (23. 12.) 430 war, sank am 27. 12 auf 270. Am 30. 12. war er wieder 400 und am 20. 1. 1921 200 mm Hg.

4. Abb. 9 gilt einem 50jährigen Mann. Er will früher niemals krank gewesen sein, abgesehen von Angina das eine oder andere Mal. Er soll niemals Eiweiß im Urin gehabt haben. Eine Woche nach einer leichten Infektion der oberen Luftwege zeigen sich Schwellungen am Körper, Müdigkeit und Atemnot. Er wurde deshalb am 27. 12. 1920 ins hiesige Krankenhaus eingeliefert. Urin: Albumen +, Zylinder +, Blut +. Blutdruck: 210/115. Am 28. 12. war der Reststickstoff 26,2 mg in 100 ccm Blut. Während des Krankenhausaufenthalts sank sein Blutdruck, um am 20. 1. 1921 und in den folgenden Tagen

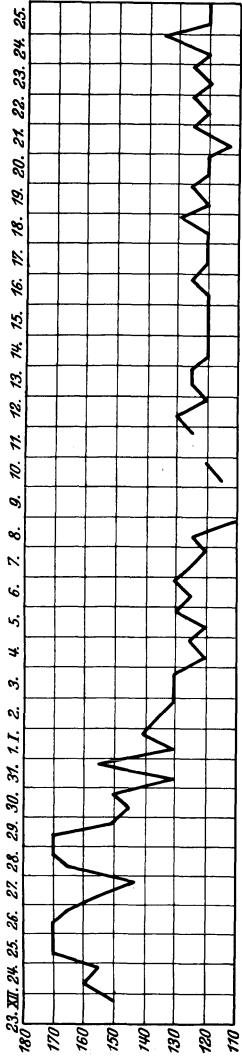


Abb. 8.

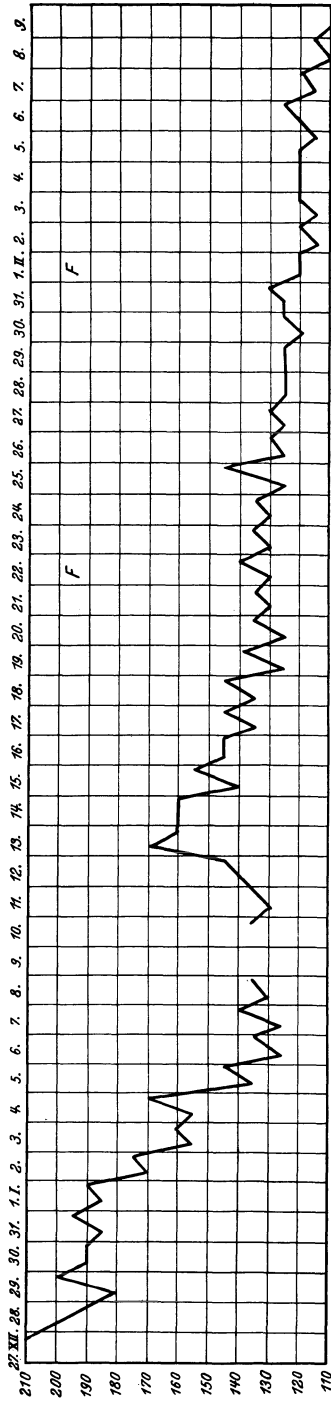


Abb. 9.

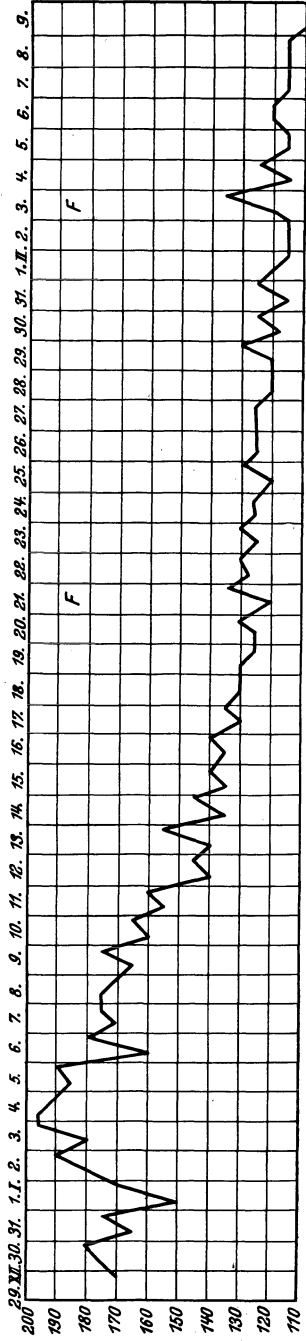


Abb. 10.

beständig bei 130—135 stehen zu bleiben. Die Funktionsproben am 22. 1. zeigen folgende Werte:

	Menge	Sp. V.	Na Cl
6 Uhr vormittags	800	1,008	3,2
7 „ „	60	1,009	3,3
8 „ „	50	1,011	3,6
9 „ „	100	1,011	3,0
10 „ „	90	1,010	3,4
11 „ „	70	1,011	3,6
1 „ nachmittags	60	1,011	3,6
4 „ „	250	1,011	3,7
7 „ „	300	1,011	3,7
7 „ vormittags	1,000	1,011	3,7
	<u>2,780</u>		

In der folgenden Woche sinkt der Blutdruck noch etwas mehr und hält sich auf ungefähr 125 mm Hg. Bei einer am 1. 2. neu vorgenommenen Funktionsprobe ergeben sich folgende Werte:

	Menge	Sp. V.	Na Cl
6 Uhr vormittags	900	1,008	2,1
7 „ „	75	1,011	2,2
8 „ „	80	1,010	2,4
9 „ „	100	1,009	2,3
10 „ „	85	1,010	2,3
11 „ „	70	1,010	2,3
1 „ nachmittags	150	1,011	3,1
4 „ „	200	1,011	2,2
7 „ „	250	1,011	2,5
7 „ vormittags	1,000	1,011	2,3
	<u>2,910</u>		

Hier liegt also ein Fall von akuter (eventuell chronischer akutisierter) Glomerulonephritis vor. Die Hypertonie vom 28. 12. 1920 kann nicht durch Erhöhung des Reststickstoffes erklärt werden, da der Reststickstoff normale Werte gezeigt hat. Als aber der Blutdruck normal wurde, ergeben zwei verschiedene Funktionsproben (am 22. 1. und 1. 2.) eine völlige Starre der Nierenfunktion. Was kann in einem solchen Fall, wo der maximale Nierenschaden bei den Funktionsproben keine Blutdrucksteigerung ergeben hat, Hypertonie verursachen? Später will ich mit ein paar Worten zu dieser Frage zurückkommen.

5. Ein 21jähriger Seemann (Abb. 10) der im letzten Halbjahr ein paar mal Halsfluß gehabt hat, erkrankte am 24. 12. 1920, nachdem er 14 Tage vorher von neuem Halsfluß gehabt hat, an Müdigkeit, Mattigkeit und Schwellungen des Körpers. Am 29. 12. wurde er ins Krankenhaus eingeliefert (Abb. 10). Im Urin Eiweiß +, Zylinder + und rote Blutkörperchen +. Blutdruck 170/105. Innere Organe ohne Befund. Am 10. 1. 21 Reststickstoff 33,1 mg in 100 ccm Blut. Am 20. 1. ergibt die Funktionsprüfung folgende Werte:

	Menge	Sp. V.	Na Cl
6 Uhr vormittags	800	1,013	3,0
7 „ „	100	1,013	3,0
8 „ „	200	1,008	3,3
9 „ „	190	1,004	2,1
10 „ „	100	1,011	3,6
11 „ „	100	1,013	3,8
1 „ nachmittags	240	1,012	4,4
4 „ „	350	1,012	3,5
7 „ „	400	1,013	4,5
7 „ vormittags	1,200	1,014	3,3
	<u>3,680</u>		

Am 2. 2. wird folgende Nierenfunktionsprobe erhalten:

	Menge	Sp. V.	Na Cl
6 Uhr vormittags	900	1,011	3,2
7 „ „	110	1,012	4,5
8 „ „	150	1,009	3,3
9 „ „	400	1,003	1,5
10 „ „	100	1,009	4,4
11 „ „	90	1,011	4,6
1 „ nachmittags	200	1,011	4,5
4 „ „	320	1,012	4,0
7 „ „	350	1,012	3,9
7 „ vormittags	900	1,012	4,1
	<u>3,520</u>		

Diese beiden Typen von Blutdruckkurven bei Glomerulonephritis unterscheiden sich auch durch eine gewisse Abweichung im Capillardruckverhalten. Ich habe nämlich festgestellt, daß in den leichten Fällen die arterielle Blutdrucksteigerung der capillaren entspricht: es scheint mir daher, als würde die arterielle Blutdrucksteigerung möglicherweise in diesen Fällen durch einen drucksteigernden Prozeß im Capillarsystem hervorgerufen.

Bei den schweren Fällen dagegen ist die arterielle Drucksteigerung größer als die Capillardrucksteigerung, obwohl diese bei den schweren Fällen recht erheblich sein kann (bis hinauf zu 750 mm H₂O). Es hat demnach den Anschein, als wenn in diesen Fällen zu der Drucksteigerung des Capillarschadens ein extra Plus in druckerhöhender Wirkung hinzugekommen wäre.

Während der Ausheilung der Glomerulonephritis sinkt der Blutdruck allmählich auf normale Werte zurück. Hierbei gehen die arterielle und die capillare Blutdrucksenkung bei den leichten Formen Hand in Hand, bei den schweren sinkt der arterielle Blutdruck rascher. Es hat auch den Anschein, als sei die Capillardrucksteigerung stabiler und als verlaufe die erwähnte Labilität nur in der arteriellen Blutdrucksteigerung. Um in dieser Frage bestimmte Äußerungen wagen zu können, sind jedoch fortgesetzte vergleichende Untersuchungen erforderlich.

Bei dieser Senkung des capillaren und des arteriellen Blutdrucks bleibt gewöhnlich eine unbedeutende Capillardruckerhöhung zurück, auch nachdem

der arterielle Blutdruck unter die obere normale Grenze gesunken ist. Später pflegt der arterielle sowohl wie der capillare Blutdruck weiter zu sinken, um sich auf beständige Werte einzustellen, nachdem auch der Capillardruck normal geworden ist. Es scheint daher, als sei die Capillardruckmessung ein genauerer Index für die Drucksteigerung als die übliche arterielle Blutdruckbestimmung.

Bemerkenswert ist das zuerst von Lichtwitz wie auch von Kylin erwähnte Verhalten, daß der Blutdruck während der Ausheilung der Glomerulonephritis im allgemeinen bis auf hypotone Werte sinkt. Nachdem der Blutdruck während ein paar Wochen bei hypotonen Werten gestanden hat, steigt er im allgemeinen wieder bis zu normalen an.

Die Besserung der Nierenfunktion scheint nicht parallel mit der Blutdrucksenkung zu gehen. Im Gegenteil, die Veränderungen im Nierenparenchym, die der Krankheit gefolgt sind, scheinen ziemlich irreparabel zu sein.

In den oben erwähnten Fällen bleibt eine völlige Nierenstarre zurück, auch nachdem der Blutdruck normale Werte erreicht hat und Blutdrucksteigerung nicht mehr aufgetreten ist.

Derartige Fälle scheinen auch geeignet zu sein, eine gewisse Beleuchtung auf das Verhältnis zwischen Nierenschaden und Blutdrucksteigerung zu werfen. Ein sehr weit fortgeschrittener Nierenschaden ergibt nicht an und für sich Steigerung des Blutdrucks.

c) Das Verhalten der Blutdrucksteigerung während des Endstadiums der akuten Glomerulonephritis mit Niereninsuffizienz.

Die von Volhard vorgebrachte und mit ihm allgemein angenommene Ansicht besteht darin, daß die akute Glomerulonephritis

1. entweder zu vollständiger Gesundheit führt (was für die Mehrzahl der Fälle gilt),

2. oder in das zweite Stadium mit Albuminurie und Blutdrucksteigerung, aber ohne Niereninsuffizienz, übergeht. Dieses Stadium führt seinerseits zu

3. dem dritten Stadium mit Niereninsuffizienz und Blutdrucksteigerung.

Nach dieser Auffassung würde die Blutdrucksteigerung ein sicheres Zeichen von zurückgebliebenen Nierenschädigungen sein und sollte nach Volhards Meinung bei diesen Stadien, wenigstens beim dritten Stadium, nicht fehlen. Volhard sagt hierüber: „Wie bei dem ersten und zweiten Stadium, der akuten und chronischen Form der diffusen Glomerulonephritis, so gehört auch bei dem dritten, dem Endstadium, die Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie zu den obligatorischen Symptomen, ja, sie rücken noch mehr in den Vordergrund.“ Und er fährt später fort: „Die Blutdruckwerte sind im allgemeinen höher als bei den chronischen Formen mit noch erhaltener Nierenfunktion. Werte von 160—170 mm Hg werden selten, meist nur vorübergehend und fast nur in den Fällen von subchronischer Verlaufsart unterschritten, häufig überschritten.“ „Eine Gegenüberstellung der maximalen Blutdruckwerte der drei Stadien der diffusen Nephritis ist nicht ohne Interesse. Sie zeigt, daß die Blutdruckwerte nach dem Endstadium zu deutlich ansteigen.“ Die Blutdrucksteigerung würde demnach obligatorisch sein für zum mindesten alle Fälle des dritten Stadiums von diffuser Nephritis.

Es dürfte auch kein Zweifel darüber bestehen, daß diese Auffassung Volhards auf viele Fälle von Glomerulonephritis zutrifft. Denn daß Fälle akuter oder subakuter Glomerulonephritis während zurückbleibender Blutdrucksteigerung in das zweite oder dritte Stadium übergehen, ist eine allgemeine Erfahrung. Aber dies gilt nicht als allgemeine Regel. Es sind Ausnahmen vorhanden (und sie sind nicht so besonders selten), wo ein hochgradiger Nierenschaden nach akuter Glomerulonephritis zurückbleibt, ja, sogar fortschreitet, ohne daß weiter Blutdrucksteigerung auftritt, nachdem sie schon ziemlich früh während des Überganges des akuten in ein chronisches Stadium verschwunden war. Die beiden Fälle auf Seite 208—209 sind Beispiele hierfür. Bei ihnen ist die Erhöhung des Blutdrucks verschwunden, aber ein erheblicher Nierenschaden ist zurückgeblieben, der sich in Nierenstarre bei der Nierenfunktionsprobe äußert.

Der folgende Fall dürfte in dieser Hinsicht noch belehrender sein:

Er betrifft eine ungefähr 30jährige Frau. Sie wurde Anfang Juni 1921 wegen einer gewöhnlichen, aber doch bösartigen Anginanephritis in das Sahlgrensche Krankenhaus eingeliefert. Im Urin fanden sich Eiweiß, Zylinder und rote Blutkörperchen. Der Blutdruck näherte sich 200 und blieb mit etwas mehr als normalgroßen Tagesschwankungen eine Zeitlang auf dieser Höhe stehen. (Der Fall wurde mit täglichen Blutdruckmessungen am Morgen und Abend verfolgt. Da die Blutdruckkurve nicht grundsätzlich von den in Abb. 8—10 veröffentlichten abweicht und da sie infolge ihres Umfangs — sie erstreckt sich über mehrere Monate — zuviel Platz beanspruchen würde, wird sie hier nicht aufgenommen.) Nach etwa 2—3 Monaten war die Blutdrucksteigerung verschwunden, und der Blutdruck hielt sich seitdem auf zwischen 110—120 mm Hg. Da Patientin nach wie vor Blutkörperchen im Urin aufwies und die Nierenfunktionsproben schlecht ausfielen, mußte sie zu Bett liegen. Nach einigen weiteren Monaten begannen sich bei Patientin Zeichen von Niereninsuffizienz mit Erhöhung des Reststickstoffes, der vorher normal war, zu zeigen, und sie starb an Urämie (Rest: N = 124). Der Blutdruck war die ganze letzte Zeit hindurch normal gewesen.

Pathologisch-anatomisch wiesen die Nieren folgende mikroskopische Veränderungen auf (Prosektor Bergstrand):

Einzelne hyalinisierte Glomeruli. Die übrigen zeigen starke Proliferation des Epithels der Bowmanschen Kapsel mit Halbmondbildung; außerdem Zellausdehnung in den Schlingen und hyaline Verdickungen von deren Wänden. Umwandlung der Schlingen in hyaline Klumpen ist jedoch selten. Hyaline Tropfendegeneration. — Neutralfett und lipoide Verfettung! Arterioli weit, einzelne mit hyalinisierten Wänden, einige mit Intimaverfettung. Keine Elasticahypoplasie in den Arteriae arciformes. Zahlreiche Rindenblutungen; herdweise Leukocytenansammlung in den Rindenkanälen; fleckenweise ist das Parenchym untergegangen, das interstitielle Gewebe vermehrt und rundzellinfiltriert. Sehr geringe Verdickung der äußeren Kapsel.

Fälle wie der eben beschriebene scheinen besonders geeignet zu sein, das Verhältnis zwischen Nierenschädigung und Blutdrucksteigerung zu beleuchten, eine Frage, die ich in meinem Hypertoniebuche zur Behandlung aufgenommen habe. Hier muß jedoch hervorgehoben werden, daß der ursächliche Zusammenhang zwischen Nierenschädigung und Hypertonie nicht so einfach sein kann, daß die Blutdrucksteigerung eine Folge der Nierenkrankheit ist, wie dies früher allgemein angenommen wurde.

3. Die Ödeme.

Wie schon früher erwähnt worden ist, bilden die Ödemansammlungen samt der Blutdrucksteigerung das wichtigste Kardinalsymptom der akuten Glomerulonephritis. Aus unserer klinischen Erfahrung wissen wir, daß diese sog. nephritischen Ödeme sich diffus im Körper lokalisieren zum Unterschiede

von den kardialen Ödemen, die sich besonders in den niedrigst gelegenen Teilen des Körpers ansammeln. Die kardialen Ödeme finden wir darum am sichersten und hochgradigsten an herumgehenden Patienten in den Unterschenkeln und Fußrücken, bei dauernd Bettlägerigen im Rücken. Bisweilen findet man indessen, daß auch die nephritischen Ödeme an diesen Prädilektionsstellen am deutlichsten ausgesprochen sind. Dieses Verhalten dürfte daraus erklärt werden, daß wegen der Blutdrucksteigerung eine Herzinsuffizienz dazu tritt, die ein komplizierendes kardiales Ödem hervorruft.

a) Die Pathogenese des Ödems bei Glomerulonephritis.

Wir haben schon erwähnt, daß die Blutdrucksteigerung bei der akuten Glomerulonephritis ein früh auftretendes Symptom ist, ja, früher auftretend als die Nierensymptome. Dasselbe Verhalten haben wir auch betreffs der Ödeme gefunden. Dies ergab sich schon von den sporadischen Fällen der Glomerulonephritis ohne Albuminurie, die von Nonnenbruch, C. Müller, Kylin u. a. beschrieben worden sind. Besonders überzeugend ergab sich indessen dieses Verhalten aus den konsequenten Untersuchungen Lundbergs. Lundberg verfolgte Fälle von Scharlach mit täglicher Blutdruckmessung und Bestimmung des Körpergewichts. In 21 Fällen trat eine diffuse Glomerulonephritis auf. Die Krankheit wurde in diesen Fällen von einer Blutdrucksteigerung und Gewichtszunahme eingeleitet. In dieser Gewichtszunahme sah Lundberg mit Recht eine Ödemansammlung.

Diese pränephritischen Ödeme hat auch Wickbom nachweisen können, und zwar bei Glomerulonephritiden nach Angina tonsillaris. Wickbom berichtet über 3 Fälle, die an Angina tonsillaris erkrankt waren und wegen Verdachts akuter Glomerulonephritis ohne Albuminurie ins Krankenhaus aufgenommen worden waren. In 2 von diesen Fällen trat deutliches Ödem und Blutdrucksteigerung auf. In dem ersten Fall wurde einige Tage, nachdem die erwähnten Symptome konstatiert worden waren, Eiweiß im Harn nachgewiesen. Im anderen Falle, der eine Blutdrucksteigerung von 160 mm Hg zeigte, und wo deutliche Ödeme erschienen, konnte kein Eiweiß im Urin trotz täglicher Untersuchungen gefunden werden. Die Krankheit heilte, die Ödeme verschwanden und der Blutdruck sank bis 115 mm Hg. In dem dritten der von Wickbom erwähnten Fälle traten sichere Ödeme und Albuminurie gleichzeitig auf. Der Blutdruck wurde bei diesem Fall leider nicht gemessen. Der Fall ist zu unvollständig untersucht worden, um zur Beurteilung herangezogen werden zu können.

Von verschiedenen Seiten ist auch hervorgehoben worden, daß die Graviditätsnephritis oft von einer auffallenden Flüssigkeitsansammlung in dem Gewebe eingeleitet wird. Diese Flüssigkeitsansammlung bei Graviden fordern indessen eine sorgfältigere Beurteilung, da wir wissen, daß schon die normale Gravidität gern von einer gewissen Ödembereitschaft begleitet ist. Besonders oft tritt bei graviden Weibern eine Flüssigkeitssammlung in den unteren Extremitäten auf, die als durch Stase wegen des Druckes des Fetus auf die Gefäße verursacht angesehen werden kann.

Die Ödeme bei der akuten Glomerulonephritis können also, wie die Blutdrucksteigerung, früher als die Symptome der Nierenschädigung auftreten. Schon hieraus möchte man schließen können, daß die Nierenschädigung nicht die

Ursache des Ödems bei dieser Krankheit sein kann. Auch dürfte die frühere Auffassung, daß die Nephritisödeme von renaler Genese wären, nunmehr aufgegeben worden sein, und dies nicht zum mindesten infolge der verdienstvollen Untersuchungen Volhards auf diesem Gebiet.

b) Über die theoretische Erklärung zur Entstehung verschiedener Ödeme.

In den letzten Jahren hat uns die Erfahrung gezeigt, daß Ödeme unter verschiedenen Bedingungen entstehen können. Klinisch kennen wir Ödeme bei inkompensierten Herzfehlern, bei gewissen Nierenkrankheiten, bei Hemmung des Abflusses für Blut und Lymphe, bei fortgeschrittenen Anämien, bei Insulinbehandlung von Zuckerkranken usw. Wir kennen weiterhin die während der Kriegsjahre auftretenden Hungerödeme. Eine ganze Reihe verschiedener krankhafter Zustände können also eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in den Geweben des Körpers hervorrufen.

Schade, der während der letzten Jahre die Ödempathogenese eingehend studiert hat, unterscheidet verschiedene Formen von Ödementstehung. Aus rein theoretischen Gesichtspunkten teilt er in folgende Ursachen die Entstehung von Ödemen ein:

A. Hämatogene Lokalursachen des Ödems:

1. Vermehrter mechanischer Blutströmungsdruck in den Capillaren.
2. Verminderter onkotischer Blutdruck in den Capillaren.
3. Verminderter osmotischer Blutdruck in den Capillaren.

B. Histogene Lokalursachen des Ödems:

1. Verminderter mechanischer Spannungsdruck der Gewebsseite.
2. Vermehrter onkotischer Druck der Gewebsseite.
3. Vermehrter osmotischer Druck der Gewebsseite.

C. Membranogene Lokalursachen des Ödems:

1. Steigerung der Quote des mechanischen Seitenwanddruckes, bedingt durch Formbesonderheiten der Capillaren.
2. Herabsetzung der onkotischen Druckwirkung, bedingt durch Eiweißdurchlässigwerden der Capillarmembran.

D. Lymphogene Lokalursachen des Ödems:

Abflußhemmungen auf den Bahnen des Lymphsystems.

Auch andere Autoren heben verschiedene Erklärungsmöglichkeiten zur Ödementstehung hervor. So legt Krogh einen entscheidenden Wert drei Faktoren bei: dem hydrostatischen Druck des Blutes in den Capillaren, dem kolloid-osmotischen Druck des Blutes in den Capillaren und dem Verhalten der Capillarmembran. Fischer meint, wie bekannt, daß die Ödementstehung von einer veränderten Beschaffenheit in den Geweben erklärt wird, wobei diese eine erhöhte Bereitschaft, das Wasser zu binden, bekommen hätten.

Will man sich ganz theoretisch in die Bedingungen für die Ödementstehung hineindenken, scheint es mir notwendig zu beachten, daß von der Blutbahn zum Zellkörper zwei semipermeable Membranen eingeschaltet sind, die ein Hindernis für den Transport gewisser Stoffe bilden, während andere

durchgelassen werden. Diese semipermeablen Membranen sind 1. die Capillarwand und 2. die Zellmembran. Eine pathologische Flüssigkeitsansammlung kann jetzt primär 1. extracellular aber auch 2. intracellular entstanden gedacht werden. Im ersten Falle ist es vor allem der Flüssigkeitsstrom Blut \rightleftharpoons intercellulare Gewebsflüssigkeit, der pathologisch verschoben ist. Die scheidende Membran ist in diesem Falle die Capillarwand. Im anderen Falle ist es der Flüssigkeitsstrom intercellulare \rightleftharpoons intracellulare Gewebsflüssigkeit, der primär gestört worden ist, mit der Zellwand als scheidende Membran. Ob es einen klinisch nachweisbaren Unterschied gibt zwischen diesen beiden Formen von Ödem, das intercellulare und das intracellulare, oder ob man überhaupt zwei solche Typen klinisch unterscheiden kann, ist unbekannt. Volhard will geltend machen, daß jedes Ödem ausschließlich intercellular ist, und daß kein intracelluläres Ödem existiert. Dies scheint mir indessen nicht ganz richtig zu sein. Gewiß wird auch in Fällen von primär rein intercellularem Ödem die Zelle sekundär selbst mitinteressiert werden. Ein anderes Verhältnis wäre nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen von den kolloidchemischen Verhältnissen ganz undenkbar.

Wenn es heißt, sich die Möglichkeiten für die Entstehung des primär intercellularen Ödems theoretisch zu durchdenken, so sind vor allem zwei verschiedene Möglichkeiten denkbar, nämlich 1. eine vermehrte Permeabilität der Capillarwand mit vermehrtem Flüssigkeitsstrom Blut \rightarrow Gewebe, 2. eine verminderte Resorption von Flüssigkeit aus dem intercellularen Gewebe.

Die erstgenannte Möglichkeit kann ihrerseits in verschiedener Weise hervorgerufen werden, a) durch eine Beschädigung der Capillarwand, die einen vermehrten Flüssigkeitstransport Blut \rightarrow Gewebe hervorruft. b) Die Druckbedingungen beiderseits der Capillarwand werden verändert, daß der Flüssigkeitsstrom Blut \rightarrow Gewebe vermehrt wird. Diese letztgenannte Möglichkeit kann ihrerseits von verschiedenen Momenten hervorgerufen werden. Die Kräfte, die vor allem für den Flüssigkeitsstrom Blut \rightarrow Gewebe entscheidend sind, sind, wenn wir uns die Capillarwand als eine tote Membran denken, teils der osmotische Druck beiderseits der Membran, teils der hydrostatische Druck beiderseits der Capillarwand.

Für den osmotischen Druck spielen nur die Kolloide eine Rolle, da die Salze unbehindert durch die Capillarwand passieren können. Von Bedeutung wird also eine Änderung der Zusammensetzung und Menge der Kolloide im Blut und in der Gewebsflüssigkeit.

Heißt es dann, sich die Möglichkeiten für die Entstehung eines primär intracellularen Ödems theoretisch zu denken, so können wir zur Zeit uns nur eine primäre Gewebsbeschädigung denken, wodurch die Biochemie der Zellen so verändert wird, daß das Wasser in nicht physiologischer Menge gebunden wird.

Wir können uns also folgendes Schema aufstellen, das die wichtigsten Faktoren für die Ödementstehung aufnimmt.

I. Primär intercelluläres Ödem.

A. Durch Vermehrung des Flüssigkeitsstromes Blut \rightarrow Gewebe hervorgerufen.

1. Infolge einer Veränderung in den Druckverhältnissen beiderseits der Capillarwand.
 - a) Vermehrung des hydrostatischen Druckes.
 - b) Verminderung des kolloidosmotischen Druckes des Blutes.
2. Infolge einer Beschädigung der Capillarwand.

B. Durch eine Verminderung der Resorption der Gewebsflüssigkeit.

II. Primär intracelluläres Ödem. Gewebsschädigung.

Richtet man jetzt an sich die Frage: welches sind die pathogenetisch bedeutungsvollsten Momente in bezug auf die Glomerulonephritisödem, so gilt es zu entscheiden, ob das Glomerulonephritisödem durch eine Erhöhung des hydrostatischen Druckes hervorgerufen sein kann.

Was den hydrostatischen Druck in den Capillaren betrifft, so haben Secher, Meldolesi, Weißmann und Brittanischki, Gherardini und Brasi, Beckmann, Göbel, Kylin u. a. gezeigt, daß der capilläre Kompressionsdruck bei dieser Krankheit gesteigert ist. Hieraus dürfte man berechtigt sein, die Schlußfolgerung zu ziehen, daß der Druck des Blutes in den Capillaren vermehrt ist. Die Drucksteigerung war unter gewissen Verhältnissen sehr bedeutend (bis auf 750 mm H₂O), hielt sich indessen gewöhnlich auf Werten zwischen 300—400 mm H₂O. Einen wie großen Anteil dieser Vermehrung des capillaren Kompressionsdruckes man mit Recht dem vermehrten Druck in den Capillaren zuschreiben darf, können wir zur Zeit nicht mit Bestimmtheit sagen. Nehmen wir jedoch an, daß der wirkliche Druck des Blutes in den Capillaren ungefähr 50 mm H₂O und daß der capillare Kompressionsdruck normal 125 mm H₂O beträgt, so sollte der capillare Kompressionsdruck den wirklichen Druck des Blutes in den Capillaren mit 75 mm übersteigen. Nehmen wir ferner an, daß auch bei einem vermehrten, capillaren Kompressionsdruck der Unterschied zwischen diesem capillaren Kompressionsdruck und dem wirklichen Druck des Blutes in den Capillaren 75 mm ist, so müßte der wirkliche Druck des Blutes in den Capillaren bei akuter Nephritis zwischen 200—300 mm H₂O liegen. Dies würde eine Vermehrung des hydrostatischen Druckes in den Capillaren von ungefähr 150—250 mm H₂O bedeuten.

Gegen den Einfluß des hydrostatischen Druckes in den Capillaren wirkt der kolloidosmotische (onkotische nach Schade) Druck des Blutes. Der hydrostatische Druck sucht die Flüssigkeit durch die Capillaren hinauszupressen, der kolloidosmotische Druck dagegen sucht die Flüssigkeit in die Capillaren hereinzupressen. Diese beiden Drucke wirken also einander entgegen und halten einander im Gleichgewicht.

Der kolloidosmotische Druck des menschlichen Blutes liegt bei Gesunden ungefähr zwischen 300—400 mm H₂O (Krogh, Paul Iversson und Nakazawa, Kylin und Strandqvist, Schade und Clausen u. a.).

Wenn jetzt bei der akuten Glomerulonephritis der hydrostatische Druck um 150—250 mm H₂O erhöht wird, so wird in den Blutcapillaren die Kraft, die den Flüssigkeitsstrom Blut → Gewebe begünstigt, verhältnismäßig stark erhöht. Daß unter solchen Verhältnissen Ödem entstehen kann, ist natürlich.

Es scheint mir also nicht unwahrscheinlich zu sein, daß die Ödementstehung bei der akuten Glomerulonephritis wenigstens teilweise mit dem vermehrten hydrostatischen Druck erklärt werden kann.

Die zweite Frage mag jetzt folgendermaßen lauten: Kann das Glomerulonephritisödem durch eine primäre Senkung des kolloidosmotischen Druckes erklärt werden?

Zuerst soll hervorgehoben werden, daß der kolloidosmotische Druck sehr wenig erforscht ist. Zwar wissen wir, daß bei gesunden Menschen der kolloidosmotische Druck zwischen 300—400 mm H₂O liegt. Iwersen und Nakazawa haben an einem Material von gesunden Menschen diesen Druck zwischen 325 bis 400 mm H₂O gefunden. Der Mittelwert war 362 mm H₂O. Selbst haben wir diese Angabe bestätigen können. In normalen Fällen fanden wir den kolloidosmotischen Druck zwischen 295—420 mm H₂O. Der Mittelwert war 337 mm H₂O. Für die Bestimmung haben wir das Kroghsche Osmometer angewandt.

Bei verschiedenen Formen von Ödemen ist der kolloidosmotische Druck erniedrigt (Iwersen und Nakazawa, Schade, Kylin). So fand Iwersen und Nakazawa bei kardialen Ödemen diesen Druck zwischen 173—290 mm H₂O. Besonders niedrig fanden diese Autoren den Druck bei Nephrosen.

Selbst haben wir den kolloidosmotischen Druck bei allen von uns untersuchten Ödemformen erniedrigt¹ gefunden und zwar bei kardialen, nephrotischen, glomerulonephritischen, graviditätsnephritischen und kachektischen Ödemen. Ja auch in einigen Fällen von Diabetes, die mit Insulin und Bicarbonat behandelt wurde, bei denen während der Behandlung Ödeme auftraten, fanden wir während der Ödemzeit bedeutend erniedrigte Ziffern für den kolloidosmotischen Druck. Nachdem die Insulin- und Bicarbonatbehandlung ausgesetzt worden war, stieg dieser Druck wieder bis auf normale Werte.

Theoretisch wäre man versucht, dieser Senkung des kolloidosmotischen Druckes eine große Bedeutung für die Ödementstehung zuzumessen. Indessen ist es bemerkenswert, daß wir bei allen Formen von Ödem diese Senkung des kolloidosmotischen Druckes fanden. Es ist darum schwer, dieser Drucksenkung eine ätiologische Bedeutung zuzuschreiben. Und es dürfte klug sein, mit Vermutungen über die Bedeutung von Verschiebungen in dem kolloidosmotischen Druck so lange zu warten, bis diese wissenschaftlichen Fragen mehr geklärt sind.

Der dritte Faktor, der die Ödementstehung befördern kann, liegt in einer Veränderung der Capillarwand. Wie wir schon in dem Kapitel über die Anatomie und Physiologie der Capillaren betont haben, bestehen diese Gefäße aus dünnwandigen Endothelröhren, um welchen Zellen mit contractilem, ästigem Protoplasma liegen. Die Capillarwand läßt, nach Krogh, normal Wasser und Kristalloide durch, während die Kolloide von normal zusammengezogenen Capillaren nicht durchgelassen werden. Wenigstens ist die normale Capillarwand impermeabel für Stärke mit einer Partikelgröße von 5 $\mu\mu$. Wenn die Capillaren sich erweitern, vermehrt sich indessen ihre Permeabilität so viel, daß auch Kolloide von einer gewissen Partikelgröße durch die Capillarwand passieren können. Die Permeabilität ist indessen nicht für eine Partikelgröße von 200 $\mu\mu$ vorhanden, was dadurch gezeigt wird, daß chinesische Tusche nicht einmal durch eine extrem erweiterte Capillarwand hindurchwandert.

Man darf indessen nicht die Capillarwand bloß und bar als ein mechanisches Filtrum mit veränderlicher Porengröße auffassen. Physikalisch-chemisch

¹ Bei leichten Fällen von Herzinkompensation mit Ödem ist dieser Druck normal (Kylin, Schade und Clausen).

ist die Capillarwand ein Gel. Man muß sich dann vorstellen, daß die Capillarwand sich selbst in bezug auf ihren Quellungszustand ändert. Von Interesse ist auch, daß Hülse mitteilt, daß während des Ödemzustandes die Capillarwand tatsächlich selbst anschwillt und daß diese Anschwellung der Bildung der freien Ödemflüssigkeit im Gewebe vorangeht.

Aus dem Erwähnten sehen wir, daß es vor allem der Grad der Erweiterung der Capillaren ist, der ihre Permeabilität bestimmt. Die Gifte, die eine Capillarerweiterung hervorrufen, müssen also auch ein Ödem geben, wie Krogh es tatsächlich hat feststellen können. Zu diesen Giften gehören unter anderem Goldchlorid, Histamin u. a.

Aber auch rein mechanisch hervorgerufene Capillarerweiterung kann Ödem hervorrufen, wie wir unter anderem von den dermatographischen Reizungsversuchen wissen.

Ein vierter Faktor, der theoretisch ein Ödem hervorrufen kann, ist die Neigung des Gewebes, die Flüssigkeit anzuziehen, d. h. die histogene Ödemursache Schades.

c) Die chemische Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit.

Eingehende Untersuchungen über die Chemie der Ödemflüssigkeit in verschiedenen Ödemzuständen scheinen mir nicht vorhanden zu sein. Gewisse wichtige Einzelheiten sind jedoch untersucht worden. So hat Beckmann die Ödemflüssigkeit in verschiedenen Zuständen untersucht und ist hierbei zu interessanten Resultaten gekommen. Was den Eiweißgehalt betrifft, findet Beckmann niedrige Eiweißwerte, meistens unter 0,1%, bei amyloider Niere und tubularen Nierenkrankheiten. Im Gegensatz hierzu zeigen die Ödeme bei Glomerulonephritis die höchsten beobachteten Eiweißwerte, mit ungefähr 1%. Zwischen diesen beiden Grenzwerten liegen die kardialen Ödeme. Was den Zuckergehalt betrifft, fand Beckmann in der Regel ein wenig höheren Ödemzuckergehalt als Blutzuckergehalt, nur gelegentlich fand er das entgegengesetzte Verhältnis. Auch fand Beckmann in sämtlichen Fällen höhere Harnsäurewerte in der Ödemflüssigkeit als im Blute. In derselben Weise war der Chlorgehalt bei allen Formen von Ödem höher in der Ödemflüssigkeit als im Blute. Daß der Chlorgehalt höher in der Ödemflüssigkeit als im Blutserum sei, war schon längst bekannt (Schmiedt, Runeberg, Strauß). Dieses Verhalten wurde auch durch spätere Untersuchungen bestätigt (Veil, Gollwitzer-Meyer u. a.). Dasselbe Verhältnis fand Gollwitzer-Meyer auch betreffs HCO_3 . Doch war der Unterschied zwischen Ödemflüssigkeit und Blutserum betreffs HCO_3 nicht so groß wie betreffs Chlor.

Was die Kationen anbelangt, so fand Gollwitzer-Meyer den Na-Gehalt in der Ödemflüssigkeit etwas größer als den im Blutserum oder ebenso groß wie diesen. In einigen Fällen war jedoch der Na-Gehalt in der Ödemflüssigkeit etwas niedriger als der im Blutserum.

Betreffs Calcium hat schon früher Kylin gefunden, daß bei kardialen Ödemen die Ödemflüssigkeit bedeutend ärmer an Ca ist als das Blutserum. Kylin fand den normalen Blut-Ca-Gehalt zwischen 10,6—12 mg%. Bei Fällen von inkompensierten Herzfehlern fand Kylin den Ca-Gehalt des Blutes im allgemeinen niedriger (zwischen 9—10,45 mg%) als normal, wie später auch Kisch u. a. es bestätigt haben. In der Ödemflüssigkeit solcher Herzkranken

fand Kylin Ca-Werte zwischen 4,7—6,7 mg⁰/₀. Dieselben Ca-Werte in der Ödemflüssigkeit haben später Noguchi, Gollwitzer - Meyer und Nelken und Steinitz gefunden. Diese Ziffern für Ca in der Ödemflüssigkeit stimmen wohl mit denjenigen überein, die verschiedene Forscher für den Ca-Gehalt im Liquor cerebrosinalis gefunden haben. So haben Leicher, Brücke, Liquint, Kylin, Abramson, Berendt, Brook u. a. den Liquorgehalt an Ca zu 4,5—6,8 mg⁰/₀ gefunden. In der Ascitesflüssigkeit fand Kylin den Ca-gehalt zu 8—10 mg⁰/₀, also höher als in Liquor und Ödemflüssigkeit. Diese höheren Ziffern für Ca im Ascites fand Kylin auch bei Fällen von Herzinkompensation. In inflammatorischen Flüssigkeiten fand Kylin Ca-Werte, die sich denjenigen des Blutes näherten. Kylin fand nämlich bei Pleuritis exsudativa in der Pleuraflüssigkeit die Ca-Werte zu 9,5—10,5 mg⁰/₀.

Was der Gehalt der Ödemflüssigkeit an Kalium anbelangt, so hat Gollwitzer-Meyer niedrigere Werte als im Blutserum gefunden. Der K-Gehalt des Blutserums liegt ungefähr zwischen 18—23 mg⁰/₀ (Janssen, Kramer und Tisdall, Nelken - Steinitz, Denis - Hobson, Kylin u. a.). Gollwitzer - Meyer fand den K-Gehalt in der Ödemflüssigkeit zu 12,1—19,9 mg⁰/₀. Diese K-Werte stimmen wohl mit denen überein, die Abramson u. a. in der Lumbalflüssigkeit gefunden haben. Im Gegensatz zu diesen niedrigen K-Werten in Ödem- und Lumbalflüssigkeit habe ich (Kylin) in einigen untersuchten Fällen von Ascites- und Pleuraflüssigkeit einen sehr hohen K-Gehalt gefunden, nämlich zwischen 25—30 mg⁰/₀.

Wie wir durch das oben Erwähnte sehen, gibt es für die verschiedenen An- und Kationen kein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Blut und Körperflüssigkeiten. Laut mehreren Verfassern existiert es dagegen ein Donnan-Gleichgewicht zwischen dem Blute und den verschiedenen Körperflüssigkeiten. So hat Warburg den Nachweis vorgebracht, daß die Cl-, HCO₃- und H⁺-Verteilung zwischen Blutkörperchen und Serum dem Donnan-Gleichgewicht-Gesetz folgt; van Slyke, Wu und Mc Lean, R. Loeb, Atchley und Palmer haben dasselbe Verhältnis, was die Elektrolytverteilung zwischen Serum und Exsudatflüssigkeit betrifft, gefunden. Ein Donnan-Gleichgewicht besteht auch nach Gollwitzer - Meyer zwischen Blut und Ödemflüssigkeit wenigstens betreffs der Ionen Cl- und HCO₃. Derartiges Membrangleichgewicht besteht nach Pincus und Kramer zwischen Serum und Liquor cerebrosinalis.

Was die Kationen betrifft, so hebt Gollwitzer - Meyer vor, daß für K⁺ und Ca⁺⁺ kein Donnan-Gleichgewicht zwischen Serum und Ödemflüssigkeit gilt. Betreffs Na⁺ hat Gollwitzer - Meyer nicht mit Sicherheit ein Donnan-Gleichgewicht nachweisen können.

4. Störungen am Augenhintergrund.

Das Vorkommen von Sehstörungen bei Zuständen von Nierenerkrankungen ist schon seit langer Zeit bekannt. Schon Bright hat jene Sehstörungen in Zusammenhang mit dem Nierenleiden gebracht. Auf welchem Wege diese Symptome des Augenhintergrundes als Folge der Nierenerkrankung zustande kommen, ist Gegenstand eifriger Forschungen gewesen und viele Hypothesen sind aufgestellt.

Traube glaubte, daß die Störungen im Augenhintergrund durch die Herzhypertrophie verursacht waren. Michel und Herzog Karl Theodor

versuchten sämtliche Veränderungen auf die bei Nierenkranken vorkommenden Gefäßveränderungen zurückzuführen. Foster Moore und Cohen haben sich dieser Auffassung angeschlossen. Opin und Rochon Duvigneaud fanden es indessen wegen der Inkonstanz der Gefäßveränderungen unmöglich, dieser Ansicht zuzustimmen. Sie nahmen wie später Vidal, Machwitz und Rosenberg an, daß N-haltige Stoffwechselprodukten, die wegen des Nierenleidens retiniert wurden, die Retinitis nephritica hervorriefen. Volhard, der 1914 zusammen mit Fahr die Anschauung aussprach, daß die Retinitis teils durch eine Gefäßkontraktion, teils durch ein toxisches Agens hervorgerufen wurde, hat später seine Ansicht geändert und verfiel jetzt eifrig die Anschauung, daß die Retinitis durch eine spastische ischämische Gefäßkontraktion hervorgerufen ist. Schick, der 1907 zu dem Schluß kam, daß den toxischen Einflüssen eine große Bedeutung zuzumessen wäre, hat später der Volhardschen Ansicht unbedingt beigepllichtet. Seine Ansicht hat Volhard später durch seinen Schüler Pansegrau, der eingehend die Arterienveränderungen bei Retinitis nephritica studiert hat, zu begründen versucht. Gegen diese, gewiß zu einseitige und ganz naive Auffassung Volhards haben Hanssen und Knack, Koyanagi u. a. eingewendet, daß die pathologisch-anatomische Befunde in der Retina und Chorioidea bestimmt für einen inflammatorischen Prozeß sprechen. Sie ziehen darum den Schluß, daß ein toxisches Agens irgendwelcher Art die Veränderungen des Augenhintergrundes hervorrufen. Dasselbe Agens wäre von ätiologischer Bedeutung für die Nierenveränderungen. Die Augen- und Nierensymptomen wären dieser Ansicht nach koordiniert. Auch andere Autoren wie Elschmig u. a. haben die Volhardsche Spasmustherapie scharf abgelehnt.

Chauffard hat eine andere Theorie aufgestellt, indem er eine Störung des Lipidstoffwechsels im Sinne einer Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute als ätiologisches Moment für die Retinitis ansieht. Kollert und Singer, wie in gewisser Beziehung auch Kahler und Sallmann, haben sich dieser Auffassung angeschlossen. Von den meisten Autoren wird sie indessen abgelehnt und das, wie es mir scheint, mit vollem Recht. Wissen wir doch, daß die Zustände, die mit den höchsten Blutcholesterinwerten verlaufen, wie die Nephrosen und die Zuckerkrankheit keine Retinitis nephritica zeigen.

Kahler und Sallmann hegen die Ansicht, daß die Blutdrucksteigerung schon an sich die Retinitis hervorruft. Indessen mag gegen diese Auffassung daran erinnert werden, daß bei der essentiellen Hypertonie, wo der Blutdruck doch bedeutend hoch ist, Retinitis nur sehr selten vorkommt. Ja viele Verfasser haben sogar das Vorkommen von Retinitis bei dieser Krankheit verneint wie Machwitz und Rosenberg, welches doch meiner Erfahrung nach nicht ganz zu Recht ist. Denn in seltenen Fällen findet man doch auch bei dieser Krankheit die typischen Retinitaveränderungen wie auch Umber und Rosenberg u. a. angegeben haben. Weiter mag angeführt werden, daß mehrere Autoren wie Machwitz und Rosenberg, Hanssen und Knack, Bergmann, Heine, Kershner, Retinitis auch bei Fällen ohne Blutdrucksteigerung gefunden haben.

Wir finden also, daß die Ansichten betreffs der Ätiologie und Pathogenese der Retinitis nephritica weit auseinander gehen. Dieses Verhältnis hat sich auch durch die Nomenklatur manifestiert. So hat Vidal den Namen

R. acotonaemica, Volhard R. angiospastica, Kauffmann R. hypertonica, Umber und Rosenberg R. angiospastica vorgeschlagen.

Legen wir uns jetzt die Frage vor: „Welche klinische und pathologisch-anatomische Veränderungen sind mit Sicherheit bei der Retinitis nephritica gefunden?“ so sind es die folgenden:

1. Klinisch findet man eine Veränderung der Arterien und eine Erweiterung der Venen.

2. Klinisch findet man weiter ein Ödem der Retina und zwar besonders in der Papille und ihrer nächsten Umgebung.

3. Klinisch findet man in den etwas schwereren Fällen die typische Retinadegeneration mit den bekannten weißen Flecken.

4. Pathologisch-anatomisch findet man inflammatorische Veränderungen um die kleinen Gefäße.

Wenn wir jetzt versuchen wollen, diese Veränderungen unter einen Hut zu bringen, so ist es notwendig, wieder an die normale und pathologische Physiologie der Capillaren zu erinnern (s. Kapitel 1—2). Es ist auch notwendig, der pathologischen Anatomie der akuten Glomerulonephritis eingedenk zu sein (s. S. 179—185). Wir haben hier gesehen, daß die akute diffuse Glomerulonephritis als eine primäre diffuse Capillarvergiftung beginnt. Durch die Capillarvergiftung werden die Capillaren erweitert, wodurch eine erhöhte Liquordiapedese zustande kommt. Gleichzeitig entsteht, wenn die Reizung auf die Capillaren nicht ganz leicht ist, eine Kontraktion der Arteriolen.

Es scheint mir daher nicht notwendig, andere Vorgänge in der Retina anzunehmen als in den Nieren, in der Haut usw.

Ich verweise übrigens auf die Kapitel über die Ätiologie und Pathogenese (S. 185—198).

Was das Vorkommen von Retinitis bei akuter Glomerulonephritis betrifft, so haben verschiedene Autoren sehr verschiedene Ziffern gefunden. So gibt z. B. Leber an, daß sie nur ausnahmsweise bei akuter Glomerulonephritis vorkommt. Hirsch hat sie niemals bei Kriegsnephritis gefunden. Horniker, der wohl die größte Erfahrung in dieser Beziehung besitzt, hat in mehr als 50% frischer Fälle von akuter Glomerulonephritis Augenhintergrundsveränderungen gefunden. Wessely fand Retinitis in nur 3%. Hanssen und Knack dagegen in ungefähr 10%.

Die Veränderungen am Augenhintergrund bei der akuten Glomerulonephritis bestehen nach Horniker in den meisten Fällen nur in einem Ödem an der Papille und in ihrer nächsten Umgebung. „Am Sehnerven selbst“, schreibt Horniker, „ist das Ödem nicht immer leicht zu erkennen. Es drückt sich in einer leichten Verschwommenheit der Ränder aus, doch wird dies erst merklich, wenn das Ödem einen gewissen Grad erreicht hat“. Bei höheren Graden des Ödems entsteht ein Bild, das der Stasenpapille sehr ähnlich ist. An der Netzhaut ist das Ödem leichter zu erkennen als an der Papille. Der Lieblingssitz des Ödems ist der papillomakuläre Bezirk.

Wichtig für die Diagnose ist es auch, die kleinen Gefäße der Netzhaut zu beobachten. „An den auf der Papille sichtbaren Gefäßen treten“, sagt Horniker, „bei stärkeren Ödemgraden, zarte Begleitstreifen auf, die schon nach kurzer Zeit, sogar nach Tagen, vollständig sich zurückbilden können“. Diese Streifen können sich in manchen Fällen organisieren und für immer sichtbar werden

(Horniker). In dem ödematösen Bezirk der Netzhaut sieht man gewöhnlich sehr starke Schlängelung der kleinen und kleinsten Gefäße. Stellenweise können sie für eine ganz kurze Strecke verschwinden, um dann wieder sichtbar zu werden (Horniker).

Netzhautblutungen sind bei Nephritikern nicht selten. Im allgemeinen sind sie in der Maculagegend oder in der Nähe der Papille zu finden.

Die ausgesprochene Retinitis nephritica ist bei der akuten Glomerulonephritis gar nicht so selten, wie man es früher angenommen hat. Wie oft sie vorkommt, ist zur Zeit unmöglich mit Bestimmtheit zu sagen, da keine zuverlässige Statistik vorhanden ist. Horniker erwähnt doch, daß von 76 Fällen von Retinitis nephritica 32 bei akuter Glomerulonephritis gefunden wurden.

Das klinische Bild der ausgesprochenen Retinitis nephritica ist zu allgemein bekannt, um hier näher erörtert zu werden. Die weißen, glänzenden Flecken, die mit Vorliebe im papillomakularen Bezirk sitzen, kennt jeder, der Nephritiker im Krankenhaus behandelt hat.

Die Retinitis nephritica wurde früher als ein prognostisch sehr ungünstiges Symptom angesehen. So hebt Leber hervor, daß der Tod binnen eines Jahres nachdem dieses Symptom sich gezeigt hat, zu erwarten ist. Die Auffassung, daß im allgemeinen die nephritische Retinitis ein schlechtes Zeichen ist, besteht auch noch zu Recht. Besonders gilt dies für chronische Fälle. Bei der akuten Glomerulonephritis ist der Retinitis jedoch nicht diese ominöse Bedeutung zuzumessen, wie besonders Kollert hervorgehoben hat. Kollert hat über Fälle berichtet, die noch mehrere Jahre nach dem Entdecken der Retinitis gelebt haben. Besonders gilt dies für solche Fälle, bei denen der Blutdruck nach der anfänglichen Steigerung bis auf normale Werte herabgesunken ist. Kollert berichtet über 9 Fälle dieser Gruppe, wo der Blutdruck normal wurde. Einer lebte mehr als 10 Jahre, ein anderer mehr als 8 Jahre nach der Entdeckung der Retinitis. Von den 9 Fällen lebten 7 mehr als 2 Jahre.

Auch betreffs der Veränderungen im Auge selbst ist die Prognose nicht so schlecht bei der akuten Glomerulonephritis wie bei chronischen Fällen. Kollert berichtet über mehrere Fälle, bei denen die retinitischen Veränderungen vollständig verschwanden und die Sehschärfe normal wurde. Ueber und Rosenberg hegen betreffs der Prognose ungefähr dieselbe Auffassung wie Kollert. Sie sagen: „Bei der akuten Glomerulonephritis beweist die Neuroretinitis, daß es sich um eine schwere Nierenerkrankung handelt, sie kann aber für den Ausgang der Nephritis in keinem Sinne verwertet werden.“

5. Die Eklampsie.

Sind die Bedingungen für die Entstehung der Ödeme bei der Retinitis in Dunkel gehüllt, so gilt dies in noch höherem Grade von den Bedingungen für die Entstehung der Eklampsie. Diese Komplikation, die gewöhnlich bei Graviditätsnephritiden aufzutreten pflegt, trifft man nicht selten bei den akuten oder akutisierten Zuständen der sog. Glomerulonephritis an. Besonders oft trifft man sie in solchen Fällen an, wo die Ödeme kräftig ausgeprägt sind. Bemerkenswert ist, daß die Eklampsie nicht bei den reinen Nephrosen, wie der luetischen, oder der Amyloidniere auftritt, und dies trotzdem, daß die Ödeme bei dem jetzt genannten Zustand hochgradiger sind, als der Fall im

allgemeinen bei akuter Glomerulonephritis zu sein pflegt. Andererseits ist bemerkenswert, daß die Eklampsiefälle nicht ohne nachweisbare Ödeme auftreten.

Die klinische Erfahrung lehrt also, daß die Eklampsie besonders in solchen Fällen auftritt, wo Blutdrucksteigerung und Ödem gleichzeitig vorhanden sind.

Das klinische Bild der Eklampsie dürfte so allgemein bekannt sein, daß es hier nicht näher beschrieben zu werden braucht. Oft gehen dem Anfall selbst hartnäckige Kopfschmerzen, allgemeines Übelbefinden und Erbrechen voran. Bemerkenswert ist, daß die Kopfschmerzen oft in den Nacken ausstrahlen. Oft findet man eine Nackensteifigkeit, die mehr oder weniger ausgesprochen sein kann und sogar Verdacht auf Meningitis erwecken kann. Die Ursache der Nackensteifigkeit dürfte dieselbe als bei den Meningitiden sein, nämlich ein vermehrter intracerebraler Druck, der auch bei der Lumbalpunktion konstatiert werden kann.

Andere prodromale Symptome kann man in der Form gewisser spasmodischer Erscheinungen finden, wie die Zeichen Trossaus und Chwosteks, auf welche besonders Larsson unsere Aufmerksamkeit gerichtet hat. In einigen Fällen findet man ferner eine gewisse psychische Verwirrung, amaurose oder motorische Unruhe mit Jaktationen.

Nach Verlauf längerer oder kürzerer Zeit, während der die erwähnten Prodromalsymptome hervortreten, setzt der eklamptische Anfall plötzlich ein. Bisweilen geht ihm, ebenso wie dem epileptischen Anfall, eine Aura oder eine allgemeine Muskelunruhe voran. Die Attacke besteht aus einer allgemeinen, chronischen Muskelkontraktion, wobei in den meisten Fällen Bewußtlosigkeit vorzukommen pflegt. In seltenen Ausnahmefällen kann der Muskelkrampf halbseitig und einem Anfall von Jacksonepilepsie ähnlich sein. Die einzelne Attacke, bei der vollständiger Atemstillstand einzutreten pflegt, dauert gewöhnlich $\frac{1}{2}$ —1—2 Minuten. Während des Anfalls wird die Haut cyanotisch und die Venen am Halse treten stark hervor. Die Augenbulbi sind hinaufgerollt und die Pupillen reagieren träge oder gar nicht auf Lichteinfall. Der Puls ist während der Attacke gespannt. Der Babinskyreflex wird oft positiv. Nachdem der Anfall nachgelassen hat, kehrt die Atmung zurück und ein kurzer Schlaf pflegt sich einzustellen. Die einzelne Attacke kann sich in schweren Fällen sehr schnell wiederholen, so daß bisweilen sogar ein Status eklampticus auftritt. Zwischen den einzelnen Anfällen erlangt der Patient in den schwersten Fällen das Bewußtsein nicht wieder.

In leichten Fällen dagegen kann man eine einzelne eklamptische Attacke oder nur die früher erwähnten prodromalen Symptome finden. Bisweilen sieht man, daß ein maniakalischer Zustand sich der eklamptischen Attacke anschließt. Diese maniakalischen Zustände pflegen ziemlich bald ein Ende zu nehmen. Bisweilen findet man eine retrograde Amnesie, die einen längeren oder kürzeren Zeitraum umfassen kann.

Was die Pathogenese der eklamptischen Anfälle betrifft, so scheint sie mir außerhalb des Rahmens des gegenwärtigen Werkes zu fallen, warum ich nicht eingehend darüber berichte. Wie schon betont worden ist, ist die Pathogenese auch noch keineswegs geklärt. Daß sie auf irgendeine Weise im Zusammenhang mit den Ödemen und der Blutdrucksteigerung bei dieser Krankheit steht,

scheint mir zweifellos. Ferner scheint es sichergestellt zu sein, daß die Eklampsie nichts mit der Harnretention oder der Reststickstoffsteigerung zu schaffen hat. Dies lehren uns die oft vorkommenden Fälle von Eklampsie mit normalem Gehalt von Reststickstoff in Blut und Lumbalflüssigkeit. Aber andererseits muß hervorgehoben werden, daß eine Steigerung der Reststickstoffwerte nicht selten beim Eklampsiezustand vorhanden ist. Das Zusammentreffen einer herabgesetzten Nierenfunktion und der Eklampsie stehen nicht miteinander in ursächlichem Zusammenhang, sondern sind koordinierte Erscheinungen; die eine, die Reststickstoffsteigerung, wird von der Niereninsuffizienz, die auf die sog. Glomerulonephritis folgt, verursacht; die andere, die Eklampsie, von einem extrarenalen, noch nicht mit Gewißheit bekannten Faktor verursacht.

Zwei verschiedene Hypothesen über die Entstehungsart der Eklampsie stehen einander gegenüber:

1. Die Ansicht Vidals, daß die Eklampsie von einer Chlorvergiftung verursacht wird.

2. Die Ansicht Volhards, daß sie auf einer ödematösen Flüssigkeitsansammlung im Gehirn beruht.

Was die erste, die Vidalsche Ansicht betrifft, so ist sie, augenscheinlich mit Recht, einer kräftigen Kritik seitens Volhards unterzogen worden. Volhard hebt gegen die Wahrscheinlichkeit der Hypothese hervor:

„Der Einwand, den z. B. Chauffard und Läderich gegen die Ödemtheorie erhoben haben, daß cerebrale Urämie auch auftreten könne bei „*brightiques soumies a un regime déchloruré et incapables par conséquent de faire des oedemes*“ ist nicht aufrecht zu erhalten, nachdem uns die Erfahrung gelehrt hat, daß das Kochsalz nur ein begünstigender Faktor, aber keineswegs die Ursache des Ödems ist, daß auch Wasserzufuhr die Entwicklung von Ödem begünstigen und eklamptische Phänomene auslösen kann, ja daß Ödeme ohne Gewichtszunahme nur durch Wasserverschiebung im Körper entstehen, bei trockener Kochsalzretention ausbleiben können. Achard und Paiseau haben sogar während einer täglichen Harnstoffzufuhr von 20 g innerhalb 3 Tagen Gesichtsoedem und tödliche Urämie auftreten sehen. Wir müssen daher auch die Widalsche Vorstellung, daß eine Impermeabilität der Nieren für Chlor und eine Retention desselben, eine Chlorurämie, die eklamptische Phänomene bedinge, ablehnen.

Es ist nicht die Schwängerung der corticalen Zentren mit Chloriden, sondern ihre ödematöse Durchtränkung, genauer gesagt, ihre Volumzunahme im abgeschlossenen Raume, die den wesentlichen Vorgang darstellt. Aber allein die unzweifelhafte Tatsache, daß es schon gelingt, durch die Zufuhr des ödemfördernden Salzes oder bloß von Wasser echte eklamptische Krämpfe auszulösen, beweist schon zur Genüge, daß die Lehre von der Giftretention fallen gelassen werden muß.“

Indessen kann man auch gegen die Volhardsche Hypothese, daß der eklamptische Anfall durch ein Gehirnödem bedingt ist, starke Einwände erheben, obgleich es andererseits nicht geleugnet werden kann, daß es viele Tatsachen gibt, die für dieselbe sprechen könnten. Zugunsten der Volhardschen Hypothese ist anzuführen:

1. Der Umstand, daß die Eklampsie aufs beste durch eine Diät, die die Ödementstehung verhindert, nämlich Flüssigkeits- und Salzeinschränkung, bekämpft wird.

2. Der Umstand, daß der Lumbaldruck in der Regel bei der Eklampsie-attacke erhöht ist.

3. Daß Ödem in der Regel bei der Eklampsie vorhanden ist.

4. Der therapeutische, günstige Einfluß der Lumbalpunktion mit Ablassung der Lumbalflüssigkeit.

Gegen die Volhardsche Hypothese spricht:

1. Daß man in einigen Fällen Eklampsie ohne nachweisbare Ödeme findet.

2. Daß hochgradige Ödemzustände vorhanden sein können ohne daß je Eklampsie auftritt.

Gegen die Volhardsche Hypothese spricht also vor allem der Umstand, daß kein Parallismus zwischen der Größe der Ödeme und der Eklampsieneigung vorhanden ist. Man kann da die Einwendung machen, daß das Gehirnödem bei gewissen Fällen mit geringen Körperödemen mehr ausgesprochen sein kann als in gewissen Fällen mit starken Körperödemen. Indessen dürfte bemerkt werden, daß man in einigen Fällen von Eklampsie normalen Lumbaldruck findet, was gegen das Vorkommen eines Gehirnödems spricht.

Volhard mißt dem Vorkommen der Blutdrucksteigerung eine nicht unwesentliche Bedeutung für die Entstehung des Gehirnödems zu. Für besonders bedeutungsvoll hält er die extra Blutdrucksteigerung, die unmittelbar vor dem Auftreten der Eklampsie einzutreten pflegt. Volhard meint, daß diese extra Blutdrucksteigerung durch einen ischämisierenden Krampf in den kleinen Arterien ein Gehirnödem hervorruft und auf diese Weise den Eklampsieanfall auslöst. Hier muß indessen hervorgehoben werden, daß Eklampsie in einigen Fällen auch ohne Blutdrucksteigerung angetroffen wird.

Aus allem geht hervor, daß die Frage über die Pathogenese der Eklampsie keineswegs gelöst ist und daß die Volhardsche Hypothese ebenso wenig ausreichend zu sein scheint als die Vidalsche. Als eine Folge eines Gehirnödems allein kann die Eklampsie unserer Ansicht nach nicht erklärt werden.

Die Therapie des Eklampsiezustandes wird im Zusammenhang mit der Therapie der Glomerulonephritis behandelt.

6. Die Harnsymptome.

Die Harnsymptome bestehen aus Albuminurie, Hämaturie und Zylindrurie und oft aus Erniedrigung der Urinmenge und Einschränkung der Nierenfunktion.

Die Albuminurie ist in verschiedenen Fällen von ungleichem Grade. Bisweilen kann man, wie früher erwähnt worden ist, Eiweiß im Urin vermissen, trotzdem die Krankheit so hochgradig ist, daß bedeutendes Ödem, bedeutende Blutdruck- und Capillardrucksteigerung und Reststickstoffhöhung vorhanden sind (s. Fall S. 203—204). In gewissen Fällen können die Eiweißmengen sich bis auf 20—30⁰/₀₀, ja noch höher, belaufen. Der Eiweißgehalt ist davon abhängig, in welchem Grade die Nierenkanälchen beschädigt sind. Bei hochgradigem Tubulusschaden enthält der Harn reichlich Eiweiß, „ein hochgradig nephrotischer Einschlag“ nach der Terminologie Volhards.

Während der Ausheilung der Krankheit nehmen die Eiweißmengen in der Regel ab, um zuletzt eventuell vollständig zu verschwinden. In anderen Fällen dagegen findet man auch im weiteren Verlauf große Eiweißmengen. Man kann in gewissen solchen Fällen finden, daß der Blutdruck bis auf normale Werte heruntergeht, während die Ödeme dagegen wie auch die Eiweißmengen zunehmen. Wir bekommen das Bild einer sekundären Nephrose.

Hämaturie ist bei der akuten Glomerulonephritis ein führendes Symptom wie auch die Blutdruck- und Capillardrucksteigerung. Die Blutung kommt, wie Ricker in seiner logischen und sachlichen Weise nachgewiesen hat, aus den blutüberfüllten Capillaren. Die Blutbeimischung kann mehr oder weniger hervortretend sein. In gewissen Fällen ist sie nur mikroskopisch nachweisbar, in anderen Fällen dagegen so reichlich, daß der Harn dem Blut ähnlich ist. In der Regel ist der Urin in den akuten Stadien für das Auge leicht mißgefärbt, von einem dunklen oder rötlichen Anstrich. Nicht selten ist der Harn fleischwassergefärbt.

Während der Entwicklung der Krankheit nimmt die Blutbeimischung im Urin allmählich ab. Die letzten Reste der Nierenblutung, die sich durch Vorkommen einzelner roter Blutkörperchen im Urin äußern, bleiben jedoch oft lange bestehen, auch nachdem alle anderen Krankheitssymptome verschwunden sind.

Die Zylindrurie ist ein Symptom, das von weniger pathognomischer Bedeutung ist. Dem Aussehen der Zylinder nach unterscheidet man hyaline und granuliert Zylinder, Wachszylinder und rote Blutkörperchenzylinder.

7. Die Nierenfunktion.

Die Nierenfunktion ist bei der akuten Glomerulonephritis in den leichtesten Fällen augenscheinlich unbeschädigt. Die Konzentrationsfähigkeit ist normal, die Verdünnungsfähigkeit und die Fähigkeit Wasser auszuschcheiden sind ebenfalls normal. In den ein wenig schlimmeren Fällen wird die Nierenfunktion eingeschränkt. Die Einschränkung betrifft vor allem die Wasserausscheidung. Eine stärkere oder geringere Oligurie tritt auf, die in den allerschwersten Fällen zur vollständigen Anurie führen kann. Die Ursache dieser Einschränkung der Wasserausscheidung dürfte vor allem in extrarenalen Faktoren gesucht werden. Das Wasser wird von den Geweben aufgesogen und wird den Nieren nicht angeboten. In schwereren Fällen leidet die Niere außerdem an Unfähigkeit, Wasser auszuschcheiden, eine Unfähigkeit, die jedoch schnell ein Ende nehmen kann. Man kann da also sehen, daß die Harnmenge in einigen schweren Fällen plötzlich beträchtlich vermehrt wird. Diese Beobachtung macht man besonders, wenn man die schlimmen oligurische Fälle mit hochgradiger Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr behandelt. Ich bin darum mit Volhard darüber vollständig einig, daß oligurische Fälle der Glomerulonephritis mit hochgradigerem Ödem und besonders mit Eklampsie oder Eklampsiebereitschaft mit minimaler Flüssigkeitszufuhr zu behandeln sind.

Bei der akuten Glomerulonephritis findet man oft eine mehr oder weniger deutliche Nykturie.

Die Chlorausscheidung steht im nahen Zusammenhang mit der Ödemereitschaft, was natürlich scheint, wenn man bedenkt, daß die Ödemflüssigkeit gewöhnlich reicher an Chlor ist als das Blut (Runeberg, Gollwitzer-

Meyer, Veil u. a.). Indessen kann die Chlorkonzentration wie auch die Stickstoffkonzentration im Harn bei der akuten Glomerulonephritis vollständig normal sein. Oft findet man sehr hohe spezifische Gewichte in dem oligurischen Glomerulonephritisurin. In vielen Fällen und natürlich besonders in den schwersten findet man indessen eine offenbare Herabsetzung der Nierenfunktion mit Steigerung der Reststickstoffwerte im Blute. Diese Steigerung ist jedoch in der Regel nicht hochgradig und hält sich gewöhnlich zwischen 50—100 mg⁰/₀. In einzelnen Ausnahmefällen kann man bedeutend höhere Reststickstoffwerte im Blute finden, wobei Urämie mit Exitus vorkommen kann.

Näheres über die Diagnostik, die Symptomatologie und Behandlung der Niereninsuffizienz wird an anderer Stelle besprochen.

8. Das Verhalten des Blutes.

Man findet bei der akuten Glomerulonephritis oft eine Hydrämie. Diese Hydrämie steht indessen in naher Beziehung zu den Ödemverhältnissen. Während der Ödemausschwemmungen vermehrt sich die Hydrämie oft beträchtlich als Folge einer Einströmung des Wassers vom Gewebe in die Blutbahn.

Oft findet man eine Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Blutes. Nicht selten kommt es bei der akuten Glomerulonephritis zu einer Veränderung der Blutkationen mit Senkung des Ca-Gehaltes des Blutes.

Nicht selten findet man im Blute eine Vermehrung von Rest-N, Indican und Harnsäure. Die Vermehrung des Rest-N pflegt, wenn sie vorkommt, unbedeutend zu sein, meist nicht über 100 mg⁰/₀. In einzelnen Ausnahmefällen hat man jedoch bedeutend höhere Rest-N-Steigerung gefunden. Die eventuelle Vermehrung des Indicans oder Urinsäure im Blute bei dieser Krankheit folgt ungefähr der Rest-N-Vermehrung. Jedoch kann man auch bei normalen Rest-N-Werten bisweilen eine Steigerung des Harnsäure- und Indicangehaltes im Blute finden.

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist während der akuten Glomerulonephritis bedeutend erhöht, oft bis auf Werte über 100 mm nach einer Stunde. Die Senkungserhöhung bleibt lange während der Rekonvaleszenz bestehen. Wie schon früher erwähnt, ist der kolloidosmotische Druck bei der akuten Glomerulonephritis erniedrigt.

VII. Der Krankheitsverlauf.

Der Krankheitsverlauf bei der sog. akuten Glomerulonephritis ist keineswegs in jeder Hinsicht aufgeklärt worden. Dies dürfte von mehreren Faktoren verursacht sein.

1. Die moderne Auffassung über die sog. Nierenkrankheiten ist so jungen Datums, daß ausführliche Kenntnisse über die Krankheit in allen Einzelheiten noch nicht erhalten worden sind.

2. Die Krankheit ist in vielen Fällen subjektiv so gelinde, daß der Kranke seine Krankheit nicht beachtet. Dies gilt vielleicht weniger dem akuten Stadium als dem späteren subchronischen, während dessen der Kranke sich oft ganz gesund fühlt. Er entzieht sich darum der Aufsicht des Arztes.

3. Viele sog. akute Glomerulonephriten dürften nicht durch ein akutes Einsetzen, sondern statt dessen, schleichend anfangen. Dies dürfte besonders solchen Fällen gelten, wo die Krankheit sich einem chronischen Inflammationsvorgang anschließt, wie man ihn bei karierten Zähnen, bei vergrößerten, zerklüfteten Tonsillen, bei chronischen Mittelohrinflamationen, bei chronischer Nierenbeckeninflammation usw. findet. Bei diesen chronischen Inflammationen werden stets solche Giftstoffe gebildet, die die Capillaren angreifen können. Durch langwierige Einwirkung rufen diese, wie man annehmen muß, einen chronischen Vorgang in den Glomeruli hervor, der erst allmählich so hochgradige Symptome gibt, daß der Kranke sich zu den Arzt wendet. Die Krankheit befindet sich da schon in einem chronischen Stadium. In solchen Fällen hat man keine Mitteilungen, daß der Patient eine akute Infektionskrankheit durchgemacht hat, aus der man ein akutes Erkranken herleiten kann.

Was den Krankheitsverlauf betrifft, so kann man verschiedene Typen aufzählen, die jedoch alle ohne scharfe Übergänge ineinander übergleiten. Ich möchte folgende Haupttypen trennen:

- I. Tod in dem akuten Stadium.
- II. Heilung nach dem akuten Stadium.
- III. Übergang in das chronische Stadium.

A. Der Blutdruck sinkt auf normale Werte zurück und bleibt darauf stehen.

a) Trotzdem daß der Blutdruck auf normale Werte gefallen ist und keine Blutdrucksteigerung mehr eintritt, kann die Krankheit unter zunehmender Niereninsuffizienz unter Urämie zum Tode führen.

β) Nachdem der Blutdruck auf normale Werte gesunken ist, kann die Krankheit in ein Stadium von Defektheilung übergehen, bei welcher man als einziges Symptom der Krankheit eine gewisse Einschränkung der Nierenfunktion findet.

γ) Nachdem der Blutdruck auf normale Werte gesunken ist, kann die Krankheit in eine Nephrose übergehen, wobei man klinisch das Bild einer Lipoidnephrose erhält.

B. Der Blutdruck sinkt nicht auf normale Werte zurück. Die Krankheit geht in das typische Stadium der sekundären Schrumpfniere über.

C. Der Blutdruck sinkt vorübergehend auf normale Werte, steigt aber später wieder an. Die Krankheit geht auch in diesen Fällen in eine sekundäre Schrumpfniere über.

Ob der Krankheitsverlauf der eine oder andere wird, kommt in besonders hohem Grad darauf an, ob und wie schnell man der akuten (eventuell chronischen) Infektion Herr wird. Wenn die Inflammation während einer längeren Zeit fortbesteht, werden die Aussichten auf eine schließliche Ausheilung immer geringer. Es ist darum von allergrößter Bedeutung, Herr des Inflammationsprozesses zu werden, der die Krankheit hervorruft.

Ein anderer Faktor, der hochgradig auf den Krankheitsverlauf einwirkt, ist der Grad und die Dauer der Blutdrucksteigerung. Je länger die Blutdrucksteigerung auf hohen Werten bestehen bleibt und je höher die Steigerung ist, desto geringer sind die Aussichten auf einen guten Ausgang der Krankheit.

Indessen muß hervorgehoben werden, daß die Blutdrucksteigerung eine Folge des Inflammationsprozesses ist, warum die Art und Dauer des Inflammationsvorganges letzten Endes ausschlaggebend für den Krankheitsverlauf ist. Nebst diesem Faktor, wird wahrscheinlich eine individuelle Disposition, wie bei allen anderen Krankheiten, eine gewisse Rolle spielen.

Tod während des akuten Stadiums gehört bei der akuten Glomerulonephritis zu den Seltenheiten, und dies besonders, wenn der Kranke eine zweckentsprechende Pflege bekommt. Volhard ist der Ansicht, daß Todesfälle bei der akuten Glomerulonephritis nicht einzutreten brauchen, wenn der Patient richtig behandelt wird. Diese Meinung Volhards ist doch meines Erachtens nach nicht ganz zutreffend.

Der Tod kann in Urämie nach einem Stadium von hochgradiger Oligurie oder Anurie eintreten. Der Tod kann ferner durch eine zufällige Komplikation erfolgen, wobei eine Inflammation in den blutüberfüllten Lungen nicht ganz ungewöhnlich sein möchte. Selbst habe ich einige meiner Patienten während des akuten Stadiums durch solche Komplikationen verloren.

Der gewöhnlichste Ausgang besonders bei den gelinderen Fällen ist, daß die Krankheit ausheilt und vollständige *restitutio ad integrum* erhalten wird. Die Heilung kann nach kürzerer oder längerer Krankheitsperiode eintreten. In den allerleichtesten Fällen (dies gilt besonders den Fällen, die während des Krankenhausaufenthaltes eine Mandelentzündung bekommen haben mit nachfolgender besonders leichter Glomerulonephritis, die sicher außerhalb des Krankenhauses entweder unbemerkt verlaufen oder wegen Ermangelung entsprechender Pflege hochgradiger werden und dann bemerkt werden würden) kann die Heilung nach 2—3 Wochen eintreten.

Seltene Ausnahmefälle können, nach Rosenberg, zu vollständiger Gesundheit noch nach jahrlangem Krankheitsverlauf führen.

Die Heilung schreitet unter einem langsamen Abnehmen sämtlicher Krankheitssymptome fort. Der Blutdruck sinkt dabei zunächst auf subnormale Werte herab, wie besonders Lichtwitz und Kylin hervorgehoben haben. Das Eiweiß im Urin wie auch das Sediment nimmt allmählich ab. In der Regel dürfte man sagen können, daß die Blutdrucksteigerung und die Ödeme am frühesten verschwinden. Die Urinsymptome bleiben länger bestehen. Sie können sehr lange Zeit, nachdem der Blutdruck normal geworden ist, fort dauern und jedoch zu scheinbar vollständiger Gesundheit übergehen. Daß einzelne Glomeruli in den Nieren hierbei zerstört, hyalinisiert und geschrumpft sind, muß man wenigstens in einigen Fällen als wahrscheinlich annehmen. Allmählich verschwindet auch die letzte Spur von Eiweiß, und das Sediment wird normal.

Eine große Anzahl von Fällen akuter Glomerulonephritis geht in das chronische Stadium über. Einige Fälle endigen letal schon nach einigen Monaten (subchronischer Verlauf), andere erst nach mehreren Jahrzehnten. Ob der Krankheitsverlauf den einen oder anderen Verlauf nimmt, beruht, wie ich früher betont habe, vor allem darauf, ob der primäre Inflammationsprozeß definitiv behoben ist oder nicht. Der Verlauf beruht ferner darauf, welche organische Veränderungen in der Niere und besonders in ihren Glomeruli entstanden sind.

Unter den chronischen Formen unterscheide ich 3 Hauptgruppen, je nach den Blutdruckverhältnissen:

1. Eine Gruppe, bei der der Blutdruck auf normale Werte herabsinkt und darauf stehen bleibt.

2. Eine Gruppe, bei welcher Blutdruck zwar auf normale Werte herabsinkt, aber dann wieder steigt.

3. Eine Gruppe, wo die Blutdrucksteigerung bestehen bleibt.

Alle diese 3 Gruppen können durch Auftreten einer Lipidnephrose kompliziert werden. Alle 3 können auch zur Niereninsuffizienz und zum Tode infolge von Urämie führen.

Daß bei allen Formen von akuter Glomerulonephritis Rückfälle auftreten und den Krankheitsverlauf komplizieren können, ist wohl bekannt, um eine spezielle Erwähnung zu fordern. Es liegt in der Natur der Sache, daß solche Rückfälle eine Neigung dazu haben, den Krankheitsverlauf zu verschlimmern und eine eventuelle Ausheilung der Krankheit zu verspäten.

Die Formen, bei welchen die Blutdrucksteigerung bestehen bleibt, oder wo die Blutdrucksteigerung, nachdem sie einige Zeit verschwunden war, wiederkehrt, gehen im Verlaufe längerer oder kürzerer Zeit in das Stadium der genuinen Schrumpfniere über. Diese Formen werde ich in einer anderen Arbeit zusammen mit der genuinen Schrumpfniere besprechen, deren Schlußstadium klinisch nicht von dem der sekundären unterschieden werden kann.

Zwei verschiedene Verlaufsarten sind einer besonderen Erwähnung wert:

1. Der Blutdruck sinkt auf normale Werte herab und bleibt darauf stehen, aber der Krankheitsvorgang in den Nieren schreitet fort und führt zum Tode bei zunehmender Niereninsuffizienz. Die urämische Vergiftung wird in diesen Fällen die eigentliche Todesursache.

2. In den Nieren entsteht eine lipide Nephrose, die später das Krankheitsbild beherrscht.

Genau wie ich früher betont habe, daß die genannten ungleichen Typen des Krankheitsverlaufes ineinandergreifen können, wodurch der Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen in den einzelnen Krankheitsfällen schwindet, so greifen auch diese 2 erwähnten Formen ineinander.

1. Der erste dieser 2 Krankheitsverläufe ist augenscheinlich ziemlich wenig bekannt. Dies dürfte darauf beruhen, daß dem Kranken, nachdem der Blutdruck auf normale Werte zurückgesunken ist, trotz fortbestehender Urinsymptome erlaubt wird, das Bett zu verlassen um aus dem Krankenhaus entlassen zu werden. Wenn diese Patienten später eventuell in Urämie wiederkommen, so kann der Fall wegen fehlender Observation nicht sicher beurteilt werden. In einem großen Teil von Fällen wird auch die Zeit zwischen dem akuten Krankheitsstadium und dem letalen Ausgangsstadium der Niereninsuffizienz bedeutend lang sein, mehrere Jahre dauernd. Als man später dem Fall im Urämienstadium begegnet ist, eventuell in einem Krankenhaus, hat er bedeutende diagnostische Schwierigkeiten wegen seiner von dem gewöhnlichen abweichenden Symptomatologie geboten. Man hat, was mir in einigen Fällen begegnet ist, das typische Urämiebild mit hochgradiger Reststickstoffsteigerung gefunden. Der Blutdruck ist normal geworden, der Urin hat ziemlich kleine Eiweißmengen und zeigt nur unbedeutendes Sediment, aus spärlichen Zylindern und spärlichen Blutkörperchen, bestehend enthalten. Die pathologisch-anatomische Untersuchung post mortem hat das Bild einer sekundären Schrumpfniere gezeigt.

Mir persönlich wurde dieses Krankheitsbild durch ein paar sehr interessante Fälle klargelegt. Es handelte sich um Patienten mit akuter Glomerulonephritis, die beinahe während der ganzen Krankheitsperiode mit Blutdruckmessungen morgens und abends untersucht wurden. Der Blutdruck sank nach dem akuten Stadium der Krankheit auf normale Werte herab, worauf er dann während der ganzen Krankheitszeit, die einige Monate dauerte, stehen blieb. Allmählich trat Urämie ein und die Patienten starben. Pathologisch-anatomische Untersuchung der Nieren zeigte schwere Veränderungen an den Glomerulis.

Als Beispiel beschreibe ich einen der genannten Fälle.

Er betrifft eine ungefähr 30jährige Frau. Sie wurde Anfang Juni 1921 wegen einer gewöhnlichen, aber doch bösartigen Anginanephritis in das Sahlgrönsche Krankenhaus Göthenburg eingeliefert. Im Urin fanden sich Eiweiß, Zylinder und rote Blutkörperchen. Der Blutdruck näherte sich 200 und blieb mit etwas mehr als normalgroßen Tagesschwankungen eine Zeitlang auf dieser Höhe stehen. (Der Fall wurde mit täglichen Blutdruckmessungen am Morgen und am Abend verfolgt. Da die Blutdruckkurve nicht grundsätzlich von den in den Abb. 8—10, S. 207 veröffentlichten abweicht und da sie infolge ihres Umfanges — sie erstreckt sich über mehrere Monate — zuviel Platz beanspruchen würde, wird sie hier nicht aufgenommen.) Nach etwa 2—3 Monaten war die Blutdrucksteigerung verschwunden, und der Blutdruck hielt sich seitdem auf Werten zwischen 110—120 mm Hg. Da die Patientin nach wie vor Blutkörperchen im Urin aufwies und die Nierenfunktionsprüfungen schlecht ausfielen, mußte sie zu Bett liegen. Nach einigen weiteren Monaten begannen sich Zeichen von Niereninsuffizienz mit Erhöhung des Reststickstoffes, der vorher normal war, zu zeigen, und sie starb an Urämie (Rest-N = 124). Der Blutdruck war während der ganzen letzten Zeit hindurch normal gewesen.

Pathologisch-anatomisch weisen die Nieren folgende mikroskopische Veränderungen auf (Prof. Bergstrand):

Einzelne hyalinisierte Glomeruli. Die übrigen zeigen starke Proliferation des Epithels der Bowmanschen Kapsel mit Halbmondbildung; außerdem Zellausdehnung in den Schlingen und hyaline Verdickungen von deren Wänden. Umwandlung der Schlingen in hyaline Klumpen ist jedoch selten. Hyaline Tropfendegeneration — Neutralfett und lipoide Verfettung! Arterioli weit, einzelne mit hyalinisierten Wänden, einige mit Intimaverfettung. Keine Elasticahypoplasie in den Arteriae arciformes. Zahlreiche Rindenblutungen; herdweise Leukocytenansammlung in den Rindenkanälen; fleckenweise ist das Parenchym untergegangen, das interstielle Gewebe vermehrt und rundzellinfiltriert. Sehr geringe Verdickung der äußeren Kapsel.

An der Hand dieses Falles schien mir später die Erklärung zum Vorkommen anderer Fälle gegeben zu sein, die ins Krankenhaus mit Urämie ohne Blutdrucksteigerung kamen, und bei welchen die pathologisch-anatomische Untersuchung eine glomerulonephritische Schrumpfniere zeigten.

2. Das Krankheitsbild wird durch Auftreten einer sekundären Lipoidnephrose kompliziert.

In einer sehr großen Anzahl Fälle von akuter Glomerulonephritis findet man große Eiweißmenge auf einen tubulären Schaden hindeutend, was Volhard einen nephrotischen Einschlag genannt hat. In einigen Fällen bildet sich später dieser nephrotische Einschlag immer mehr aus. Die Ödeme nehmen immer mehr zu, die Eiweißmengen vermehren sich und das Sediment bleibt wie früher bestehen, oft mit einer Vermehrung der Cylinder. Der Blutdruck kann in solchen Fällen auf normale Werte sinken, um in einigen Fällen normal zu bleiben, in andern wieder zu steigen. In gewissen Fällen bleibt der Blutdruck hoch und wir bekommen zu gleicher Zeit die klinischen Zeichen der Lipoidnephrose und der Glomerulonephritis. Im Urine findet man ferner in diesen Fällen doppeltbrechende Substanzen (Lipoide). Gewöhnlich erscheinen diese jedoch erst in der 4.—6. Krankheitswochen (Munk).

Die Krankheit kann allmählich in das Bild einer Lipoidnephrose übergehen. Betreffs der Symptomatologie, Klinik und Behandlung derselben, die außerhalb des Rahmens dieses Werkes fällt, weise ich auf den fundamentalen und verdienstvollen Abschnitt Munks in seinem Buch „Nierenerkrankungen“ hin.

VIII. Therapie.

A. Gegen den Primärherd.

Die erste Aufgabe bei der Behandlung der sogenannten akuten Glomerulonephritis muß sich gegen die Ursache der Krankheit, soweit wir sie kennen, richten. Diese primäre Ursache ist, wie wir wissen, eine akute Infektionskrankheit. Zuerst müssen wir also, wenn möglich, diese Krankheit zum Heilen bringen. Die akuten Krankheiten im Rachen oder in den oberen Luftwegen sind doch im allgemeinen schon geheilt oder wenigstens auf dem Wege der Besserung, wenn der Patient ins Krankenhaus oder anderswo zu uns kommt. In diesen Fällen braucht man keine Eingriffe vorzunehmen. Ganz anders verhält es sich, wenn die Ursache der Krankheit in einer anderen Infektion zu suchen ist, wie z. B. in einer Wundinfektion (Panaritium oder so etwas). Impetigo contagiosa, Läuseabszessen, Infektionen aus kariösen Zähnen usw. Unter solchen Umständen müssen wir zuerst die eitrigen Prozesse behandeln. In den oben erwähnten Fällen mag es nicht unmöglich sein, diese primären Krankheiten mit Erfolg zu behandeln. Schwieriger ist es, wenn sich die eitrigen Prozesse in dem Nierenbecken, in den Nebennasenhöhlen oder in eitrigen Bronchiektasien entwickelt haben. In solchen Fällen ist es oft unmöglich, der primären Infektionskrankheiten Herr zu werden.

B. Gegen die eigentliche Glomerulonephritis.

Die zweite Aufgabe richtet sich gegen die Hypertoniekrankheiten selbst, gegen die sogenannte akute Glomerulonephritis.

Um eine rationelle Therapie treiben zu können, wäre es notwendig, die Ätiologie und Pathogenese näher zu kennen. Bei dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens sind uns diese doch nicht so bekannt, wie es wünschenswert wäre. Es ist möglich, daß die Ursache der behandelten Krankheit ein spezifisches Virus ist: es ist aber auch möglich, daß verschiedene Infektionserreger die Krankheit vorbringen. Hierüber wissen wir gegenwärtig nichts.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß unsere Therapie sich nicht direkt gegen die Ursache in engerem Sinne der Krankheit richten kann, da diese noch nicht sicher bekannt ist. Die Therapie muß gegen die Symptome eingestellt werden.

Diese sind in zwei Gruppen einzuteilen:

1. Harnsymptome.
2. Periphere Symptome.

Die peripheren Symptome teilen wir folgendermaßen ein:

- a) Die Blutdrucksteigerung.
- b) Die Ödeme.

Hierzu kommen noch Symptome des Herzens, die später kurz erörtert werden sollen.

1. Die Harnsymptome sind, wie wir wissen, Albuminurie, Hämaturie und Cylindrurie. Hierzu kommt in schweren Fällen Oligurie, bis (in den schwersten Fällen) vollkommene Harnstauung.

2. Die peripheren Symptome sind Blutdrucksteigerung und Ödeme. Hierzu kommt in schwereren Fällen Herzinsuffizienz. In beinahe allen Fällen bemerkt man weiter das allgemeine Krankheitsgefühl, die allgemeine Müdigkeit usw. In nicht so wenigen Fällen besteht auch eine Retinitis albuminurica.

Um das Wesen dieser Krankheit zu verstehen, ist es von allergrößter Bedeutung, zu wissen, welche Symptome die frühesten und wichtigsten sind. Wir haben schon auf Seite 199—204 hervorgehoben, daß die allgemeinen, die peripheren Symptome die frühesten in dem Krankheitsbilde sind. Die Blutdrucksteigerung setzt früher als die Harnsymptome ein.

Während der Behandlung dieser sogenannten Glomerulonephritis-Krankheit sinkt, wie bekannt, die Blutdrucksteigerung im allgemeinen. Wenn der Blutdruck bis zu normalen Werten gesunken ist, bestehen die Harnsymptome noch durch Wochen oder Monate, Erst wenn der Blutdruck durch einige Tage oder Monate normal gewesen ist, wird der Harn frei von Albumen, soweit nicht eine Restalbuminurie Monate oder Jahre zurückbleibt.

In einigen Fällen sinkt der Blutdruck niemals zu normalen Werten.

Wir sehen also, daß die Blutdrucksteigerung ein frühzeitiges Symptom ist, das zuerst kommt und zuerst geht. Dieses Verhalten zu kennen, ist, meiner Meinung nach von allergrößter Bedeutung. Solange Blutdrucksteigerung besteht, ist die primäre Krankheit noch nicht zu Ende, und je höher die Blutdrucksteigerung ist und je länger sie zurückbleibt, desto schwieriger werden die künftigen Symptome werden. Die Blutdrucksteigerung wird darum eben das Symptom, das für unsere therapeutische Behandlung am wichtigsten ist. Aus der Blutdrucksteigerung können wir wichtige Schlüsse für unsere Therapie und Prognose ziehen.

Um diesem Symptom wirklich folgen zu können, ist es dringend notwendig, den Blutdruck jeden Morgen und Abend zu messen und eine Blutdruckkurve anzulegen.

Wenn man den Blutdruck jeden Morgen und Abend mißt, so wird man finden, daß in sehr vielen, ja in beinahe allen von den Fällen von akut einsetzender Glomerulonephritis, in welchen der Blutdruck von Anfang an innerhalb normalen Grenzen lag, dieser doch von Tag zu Tag sinkt. Es zeigte sich also, daß in diesen Fällen eine Blutdrucksteigerung vorlag, obgleich der Blutdruck vom Anfang an normal zu sein schien, und daß es sich um einen Fall von wirklicher Glomerulonephritis und nicht um eine sogenannte herdförmige Glomerulonephritis handelte.

Um die Therapie der erwähnten Krankheit lege artis leiten zu können, sind in zweiter Linie (aber ebenso wichtig) Untersuchungen von Blut und Harn notwendig. Durch diese Untersuchungen wollen wir erfahren, ob die Nieren leistungsfähig sind oder nicht. Ist die Nierenfunktion herabgesetzt, so müssen sich die therapeutischen Maßnahmen auf diese Verhältnisse einrichten. Finden wir Erhöhung der N-haltigen Stoffe im Blute (Rest-N, Harnsäure, Indican usw.), so müssen wir die Arbeit der geschädigten Nieren erleichtern. Indessen dürfte es klug sein, eine Arbeitserleichterung der Nieren sozusagen schon

prophylaktisch durchzuführen und also auch bei Patienten ohne Erhöhung der N-haltigen Stoffe des Blutes eine diätetische N-Einschränkung durchzuführen.

Die dritte Seite der Krankheit, an welche wir bei unserer Therapie denken müssen, ist die Ödemfrage. Wie wir wissen, sind die Ödeme bei der akuten Glomerulonephritis im allgemeinen nicht groß. Wenn die Ödeme bedeutend sind, sprechen wir von dem nephrotischen Einschlag der Nephritis.

Zum Schluß müssen wir an das Herz denken, welches, besonders wenn der Blutdruck hoch und schnell steigt, leicht insuffizient wird.

Aus didaktischem Grund dürfte es zweckmäßig sein, die Krankheit nach den Schwierigkeitsgraden in drei Gruppen einzuteilen. Die Behandlung muß je nach der Schwere eine verschiedene sein. Diese drei Gruppen sind:

Leichte Fälle ohne Niereninsuffizienz und ohne Eklampsie.

Schwerere Fälle mit Niereninsuffizienz.

Schwerere Fälle mit Eklampsie.

Oft kommen auch Fälle vor, bei welchen die Symptome der beiden letzten Gruppen vereinigt auftreten.

1. Leichte Fälle.

Bei der ersten Gruppe ist es genug, den Kranken im Bett zu halten. Andere therapeutische Maßnahmen sind, nachdem wir natürlich die akute primäre Infektionskrankheit berücksichtigt haben, in diesem Fall nicht dringend notwendig.

Von größter Bedeutung ist es, wie ich schon früher erwähnt habe, den Blutdruck durch tägliche Messungen zu kontrollieren. Nur durch ein solches Verfahren ist es möglich, dieses Symptom, das, meiner Ansicht nach, das bedeutungsvollste bei den akuten Glomerulonephriden ist, vollständig zu werten. Ehe der Blutdruck auf normale Werte gesunken ist, darf der Kranke das Bett nicht verlassen.

Wenn man den Blutdruck durch tägliche Messungen kontrolliert, wird man finden, daß er im allgemeinen zu hypotonen Werten sinkt. Oft sinkt der Blutdruck bei erwachsenen Kranken zu Werten von 80—90 mm Hg. Wenn der Blutdruck während einiger Tage oder Wochen bei diesen niedrigen Werten geblieben ist, steigt er wieder 10—20 mm Hg, um sich bei normalen Ziffern zu stabilisieren, wie wir durch Kurve 11 anschaulich machen.

Was die diätetischen Maßnahmen bei diesen Kranken betrifft, so ist es nicht dringend notwendig, die N- und salzhaltigen Nahrungsmittel oder das Wasser einzuschränken. Ich halte es dennoch für klug, darauf achtzugeben, daß der Patient nicht zu viel von den obengenannten Stoffen bekommt. Besonders möchte ich empfehlen, die Wasser- und Salzzufuhr zu überwatchen. Gewiß ist es besser, ein bißchen zu wenig als zu viel davon zu geben, da es ja bekannt ist, daß bei diesen Kranken eine Tendenz zu Ödem doch besteht.

Die wichtigste Frage bei der Behandlung dieser Kranken ist folgende: Wann darf der Kranke das Bett verlassen? Am besten wäre es, wenn der Patient so lange im Bett bliebe, bis jedes Symptom seiner Krankheit verschwunden ist. Indessen ist es oftmals nicht möglich, den Kranken so lange Zeit im Bett zu

halten, bis die Harnsymptome verschwunden sind. Einzelne rote Blutkörperchen und Spuren von Albumen bleiben oft Monate bis Jahre lang noch zurück. Meiner Meinung nach darf der Kranke jedoch nicht aufstehen, bevor die Ödeme geschwunden sind und der Blutdruck während 1—2 Monate normal gewesen ist, d. h. niedrige und konstante Werte aufgewiesen hat. Das Vorkommen der Blutdrucksteigerung zeigt, daß die obenerwähnten blutdrucksteigernden Stoffe aus dem Körper noch nicht verschwunden sind, daß also die Blutdrucksteigerungskrankheit noch vorhanden ist. Die Harnsymptome dagegen werden als Folge der allgemeinen Gefäßkrankheit aufgefaßt, also als Symptome in zweiter Hand. Ihnen darf deswegen in diesem Zusammenhang nicht dieselbe Bedeutung zugemessen werden wie den primären, den peripheren Symptomen, Hypertonie und Ödemen.

Als Beispiel dazu, wie ich selbst ganz leichte Fälle von sog. Glomerulonephritis zu behandeln pflege, bringe ich folgenden Fall:

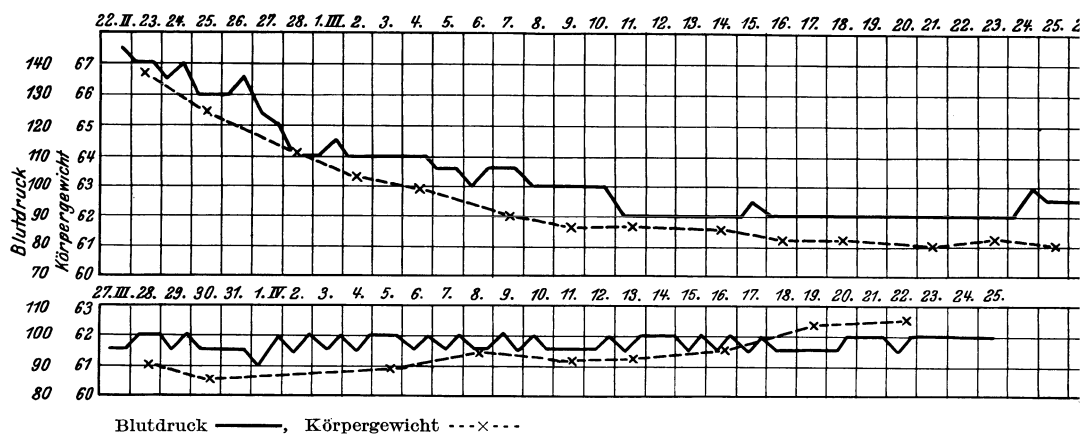


Abb. 11.

Karl P., 34 Jahre. Früher immer gesund. Am Ende Januar 1927 Angina tonsillaris. Nach einer Woche wieder gesund. Ungefähr 8 Tage später fühlte er sich müde und bekam Kopfweh. Er fing an im Gesicht und in den Beinen gedunsen zu werden. Harnveränderungen merkte er selbst nicht. In das Krankenhaus wegen Glomerulonephritis am 22. 2. eingeliefert. Er war dann etwas gedunsen. Allgemeinzustand gut. Rachen etwas gerötet; sonst o. B. Einige Zähne kariös. Blutdruck 145. Harn: Alb. + (Esb. $\frac{1}{2} \text{ ‰}$). Im Sediment: rote und weiße Blutkörperchen. Innere Organe sonst o. B. Rest-N 21,3. Harnkonzentration der Tagesmenge des 23. 2. bis zum sp. Gew. 1,020. Harnmenge 1800.

Wir sehen also hier einen leichten Fall von sog. Glomerulonephritis ohne Rest-N-Erhöhung und mit gutem Konzentrationsvermögen der Nieren, aber mit Blutdrucksteigerung und spärlichen Ödemen. Diesen Fall habe ich mit leichter Flüssigkeits- (bis 1 Liter pro Tag) und Salzbeschränkung und Schonungsdiät behandelt. Der Kranke bekam schon vom Anfang an Fleisch und andere eiweißhaltige Nahrung, aber in beschränkter Menge. Der Blutdruck sank schon nach einer Woche bis zu normalen Werten; erreichte seine tiefsten Werte (90 mm Hg) jedoch erst nach 17 Tagen. Nach 3 Wochen war der Kranke eiweißfrei. Zu ungefähr demselben Zeitpunkt war er ganz ödemfrei und sein Körpergewicht hatte die niedrigsten Werte erreicht. Er hat später 2 kg zugenommen, was als

Fettablagerung aufgefaßt wurde. Rote Blutkörperchen fand man während der ganzen Krankheitszeit. Am 14. 4. durfte er das Bett verlassen, zuerst nur eine Stunde täglich, später für den ganzen Tag. Am 25. 4. hat er das Krankenhaus verlassen. Die kariösen Zähne wurden extrahiert.

Abb. 11 veranschaulicht das Verhalten des Blutdruckes und das Körpergewicht in diesem Fall.

Bei den Fällen, wo wir Ödeme, größere oder kleinere, beobachten, ist es natürlich unbedingt notwendig, die Wasser- und Salzzufuhr einzuschränken. In welchem Maß die Einschränkung durchgeführt werden soll, ist nicht möglich allgemeingültig zu verordnen. In den leichteren Fällen dürfte es genug sein, die Flüssigkeitsmenge pro Tag bis 1,5 Liter zu beschränken. In den schwereren Fällen mit großen Ödemen dagegen ist es notwendig die Flüssigkeitsmenge noch mehr herabzusetzen — bis auf 1 Liter oder weniger pro Tag.

Auch die Salzzufuhr muß in diesen Fällen beschränkt werden. In leichteren Fällen gibt man ungefähr 5 g Salz, in schweren Fällen weniger und in den schwersten nur 1—2—3 g Salz pro Tag.

Was die Eiweißzufuhr angeht, so ist es nicht notwendig in Fällen ohne N-Schlackenretention die Zufuhr dieser Stoffe zu beschränken. Doch dürfte es klug sein, nicht zu viel Eiweiß und Fleisch zu geben. Wir wissen doch, daß in vielen Fällen von Glomerulonephritis die Ausscheidung des Stickstoffes herabgesetzt ist, warum wir die in dieser Hinsicht wohl scheinbar ungeschädigten Nieren doch nicht durch zu viel Arbeit belasten möchten.

Diuretica der Purinreihe in solchen Fällen zu geben, davon ist abzusehen.

Bei der akut einsetzenden Blutdrucksteigerung findet man oft, daß das Herz versagt. In solchen Fällen ist es natürlich notwendig, das Herz durch die geeignete Therapie zu stützen. Hier kommt zuerst ein größerer Aderlaß in Frage. Hierzu schließt man eine intravenöse Strophanthin- oder Solubain-Injektion an. Weiter verordnet man nach Bedarf andere Cardiotonica (Kampfer, Digitalispräparate).

2. Fälle mit Niereninsuffizienz.

In allen diesen Fällen ist es notwendig, die Arbeit der geschädigten Nieren herabzusetzen. Hier wird es deswegen erforderlich sein, die Eiweiß- und Salzzufuhr zu beschränken. In welchem Maß die Beschränkung durchgeführt werden soll, richtet sich nach dem einzelnen Fall. In den schwersten Fällen mit Steigerung der N-Schlackenstoffe (Rest-N usw.) habe ich guten Erfolg mit Zuckertagen gesehen. Der Kranke bekommt während 1—2—3 Tagen nur Zucker (300—500 g) und dazu so viel Wasser, wie man es in dem besonderen Fall verordnen will. Nicht selten erzielt man hierdurch ein beträchtliches Sinken der Rest-N-Stoffe im Blute. Diese Zuckertage kann man leicht vielfach wiederholen.

Bei Fällen, in denen sich Niereninsuffizienz ohne Ödeme vorfindet, braucht man die Wasserzufuhr nicht zu beschränken. In den Fällen dagegen, und die sind sehr gewöhnlich, wo auch Ödeme vorhanden sind, sollte man ja eigentlich die Wasserzufuhr einschränken. Es ist jedoch nicht ohne Gefahr bei Fällen mit Reststickstoffhöhung die Wasserzufuhr allzu stark zu reduzieren. Die Nieren bekommen dann eine zu geringe Wassermenge, um die Schlackenausfuhr aufrecht erhalten zu können, weil ja in diesen Fällen das Konzentrationsvermögen der

Nieren im allgemeinen gelitten hat. Wir dürfen darum nicht zu wenig, aber auch nicht zu viel Wasser geben. Im allgemeinen dürfte man in solchen Fällen mit einer Flüssigkeitsmenge von $1\frac{1}{2}$ Liter auskommen können.

In den schwierigsten Fällen dieser Gruppe, bei denen Urämie droht und wo wir sehr kleine Harnmengen finden, ist es notwendig, die Diuretica der Purinreihe anzuwenden, trotz der prinzipiellen Bedenken, die man gegen diese Mittel bei den akuten Glomerulonephritiden hegen mag. In solchen Fällen kann auch der chirurgische Eingriff der Nierendekapsulation indiziert sein. Gleichfalls ist in diesen schwierigen Fällen mit N-Schlackenretention im Blute ein großer Aderlaß von $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Liter Blut anzuraten.

Während der Behandlung dieser Krankheitsfälle ist es selbstverständlich notwendig, die therapeutischen Maßnahmen nach den Befunden erneuter Untersuchungen des Blutes und der Funktion der Nieren zu ändern.

3. Fälle mit Eklampsie oder Eklampsiebereitschaft.

In diesen Fällen müssen wir unsere therapeutischen Maßnahmen gegen die Eklampsie einrichten. Betreffs der Ursache dieser Anfälle sind unsere Kenntnisse recht hypothetischer Natur. Mit einer Retention von N-Stoffen im Blute haben sie doch nichts zu tun, obwohl man nicht so ganz selten sieht, daß bei Fällen mit Eklampsie der Rest-N im Blute erhöht ist. Die Eklampsie-Anfälle kommen nur bei Kranken mit Ödemen und Blutdrucksteigerung vor. Bei den Anfällen pflegt der Blutdruck, der schon früher erhöht war, eine Extrasteigerung zu erfahren.

Aus diesen Tatsachen, daß die Eklampsie beinahe nur dort, wo Hypertonie und Ödeme vorhanden sind, auftritt, können wir Schlüsse für die Behandlung ziehen. Unsere therapeutischen Eingriffe müssen sich gegen die Blutdrucksteigerung und Ödeme richten. Die diätetischen Maßnahmen sollen darum in einer Beschränkung der Salz- und Wasserzufuhr bestehen. Der schwierigste Kunstfehler in solchen Fällen ist, reichlich Flüssigkeit zu geben. Von der alten Milchtherapie, die mit zähem Starrsinn noch fortlebt, ist in solchen Fällen eindringlich abzuraten. Gleichfalls möchte ich in Fällen, wo man Eklampsie befürchten kann, vor dem Volhardschen Wasserstoß mit Bestimmtheit warnen. Dagegen kann man in diesen Fällen die Volhardsche Hunger- und Durstkur oder Zuckertage mit wenig Flüssigkeit durchführen. In den etwas leichteren Fällen genügt es Salz und Wasser zu beschränken. Welche Menge erlaubt werden soll, ist in einzelnen Fällen verschieden zu bestimmen. Über 300—500 ccm Wasser und über 1—2 g Salz pro Tag dürfte man bei drohender Eklampsie nicht gehen.

Bei Fällen mit N-Schlackenerhöhung im Blute und mit Eklampsiegefahr ist es außerordentlich schwer, sich zwischen Scylla und Charybdis hindurchzulotsen. Die Eklampsiegefahr fordert eine Einschränkung der Wasser- und Salzzufuhr; die Retinierung der N-Schlacken dagegen reichliche Wasserzufuhr, aber Eiweißbeschränkung. In solchen Fällen ist es außerordentlich wichtig, ein starres Behandlungsschema zu vermeiden und statt dessen in jedem einzelnen Fall zu individualisieren. Ist die Rest-N-Erhöhung unbedeutend, kann man das Wasser mehr beschränken; ist sie dagegen hoch und die Eklampsiegefahr geringer, so gibt man mehr Wasser (z. B. 1500 ccm bis 2000 ccm). Die Salz- und Eiweißzufuhr beschränkt man in solchen Fällen aufs äußerste. Gerade in diesen Fällen können die Zuckertage großen Nutzen gewähren.

Wie man sich in derartigen Fällen durchwinden kann, will ich durch den folgenden Fall beleuchten.

Yngve R., 16 Jahre. Früher immer gesund. Seit ungefähr einem Monat ist er erkältet gewesen. Seit 3—4 Tagen gedunsen im Gesicht. Der Harn seit 2 Tagen blutig. Die letzten

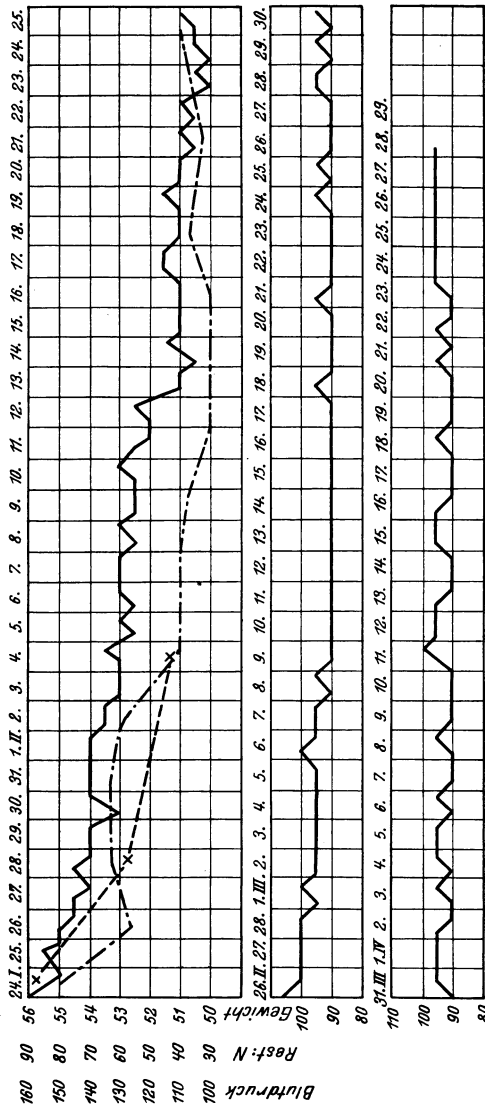


Abb. 12.

2 Tage hat der Kranke Kopfweh, Erbrechen und kleinere Zuckungen und Krämpfe gehabt. Keine schwere eklampthische Anfälle. In das Krankenhaus am 23. 1. 1927 eingeliefert. Er war dann hochgradig ödematös im Gesicht, weniger am Rumpf und an den Beinen. Blutdruck 170 mm Hg. Harn: Makroskopisch blutig. Alb. ++ Esb. 4⁰/₁₀₀ Almén — sp. Gew. 1,012. Im Sediment: reichlich rote, spärlich weiße Blutkörperchen. Einzelne Zylinder. Rest-N im Blute 88,2. Rachen: Tonsillen klein, zerklüftet. Zähne: Einige kariös. Innere Organe sonst o. B.

Sobald der Patient ins Krankenhaus gekommen war, wurde ein Aderlaß gemacht. Trotzdem der Rest-N hoch gefunden wurde, bekam er salzfreie Trockenkost (Butter und Brot) und 400 g Flüssigkeit (salzfreie Suppe) pro Tag. Mehr Flüssigkeit wagte ich ihm wegen der drohenden Eklampsie nicht zu geben. Seine Harnmenge wurde ziemlich reichlich, ungefähr 1000 g pro Tag. Seine Ödeme nahmen schnell ab, sein Gewicht sank von 55 kg bei der Einlieferung bis auf 52,7 drei Tage später. Der Rest-N sank binnen 5 Tagen bis 58,8 mg^o/_o. Der Allgemeinzustand wurde besser. Das Kopfweg verschwand und die Ödeme wurden geringer. Nach 14 Tagen waren die Ödeme ganz verschwunden. Der Blutdruck sank bis zu Werten von 90 mg Hg, wie aus Kurve 2 hervorgeht. Der Kranke wurde am 28. 4. als gebessert mit Spuren von Albuminurie entlassen. Leider war es nicht möglich, ihn länger zu halten, da er sich weigerte, länger im Krankenhaus zu bleiben. Einen Monat später kam er zurück in schlechtem Zustand.

Ein größerer Aderlaß ($\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Liter) ist in derartigen schweren Fällen anzuraten. Ist der eklamptische Anfall schon ausgebrochen, ist es ratsam, durch Lumbalpunktion das Ödem im Gehirn herabzusetzen. Man nimmt so viel Lumbalflüssigkeit, bis der Lumbaldruck normal oder unternormal wird. Wenn nötig, wird der Eingriff nach 24 Stunden wiederholt. Bei gehäuften Anfällen gibt man außerdem Beruhigungsmittel, wie Luminal, Chloral, Morphinum usw.

In diesem Zusammenhang dürfte es geeignet sein, gegen die, während der letzten Jahre von den Chirurgen (besonders Kümmell), vorgeschlagenen Nierendekapsulation Stellung zu nehmen. Mit Rosenberg, Volhard u. a. bin ich der Ansicht, daß dieser Eingriff nur bei der akuten, oligurischen oder anurischen Nephritis indiziert ist. Volhard empfiehlt diesen Eingriff bei Fällen mit völliger Anurie bis spätestens am dritten Tage. Je mehr man indessen die moderne Therapie beherrscht, um so seltener dürfte es nötig sein, diesen Eingriff zu verordnen.

Bei den Eklampsien dürfte dieser Eingriff niemals indiziert sein. Dieser Zustand, der sehr alarmierende Symptome zeigt, hat im allgemeinen eine gute Prognose und wird durch die rationelle interne Behandlung gut beeinflußt.

C. Zusammenfassung über die Behandlung der akuten Glomerulonephritiden.

Wir haben im vorangehenden Kapitel die verschiedenen Gesichtspunkte kennen gelernt, welche unsere Behandlung bei der akuten Glomerulonephritis leiten mögen. Wir haben auch über die verschiedenen therapeutischen Eingriffe berichtet, über die wir jetzt bei der Behandlung der akuten Glomerulonephritiden verfügen. Bei der Behandlung des einzelnen Falles ist es indessen von größter Bedeutung, die therapeutischen Maßnahmen je nach dem Bedürfnis zu individualisieren. In dieser Hinsicht gilt, was von Noorden in seinem schönen Lehrbuch der Zuckerkrankheiten geschrieben hat:

„Bei jeder therapeutischen Verordnung, die wir am Krankenbette treffen, spielt immer ein starker subjektiver Faktor mit hinein. Ein schlechter Arzt, der sich nur fragt: was schreibt die Schule, was schreibt diese oder jene Autorität in der vorliegenden Krankheit vor. Der Arzt hat die eigenen und fremden Erfahrungen im eigenen Geiste verarbeitet und steht, soviel er sich auch auf fremde Erfahrungen stützen mag, mit eigener Autorität, aus eigenem Rechte handelnd, dem Kranken zur Seite und der Krankheit gegenüber.“

Dieses Recht und diese Pflicht des Arztes nehmen wir in Anspruch. Wir wollen hier nicht erzählen, was man gegen Diabetes unternimmt, sondern von welchen Grundsätzen wir selbst uns leiten lassen.“

Vor einigen Jahren galt bei den akuten Nierenerkrankungen die Milchdiät als die einzig richtige. Bei vielen älteren Ärzten ist diese Behandlung noch im Brauche. Bei den jüngeren dagegen ist die salz- und stickstoffarme Diät jetzt eine Modesache bei den Nierenerkrankungen. Meiner Ansicht nach sind beide diese Diätformen als einzige Standardrichtlinien gleich unberechtigt. Besonders gilt dies bei den leichteren Fällen von sog. akuter Glomerulonephritis, wo von Niereninsuffizienz und Rest-N-Erhöhung keine Rede ist. Diese Kranken schematisch mit einseitiger stickstoffarmer Kost zu ernähren, ist meiner Meinung nach ein Kunstfehler, obgleich man natürlich auch nicht nach der anderen Seite übertreiben mag und den Kranken eine fleischreiche Diät geben. Gleichfalls ist es nicht recht, den ödematösen Mischformen, bei welchen das Konzentrationsvermögen der Nieren intakt ist, das Fleisch zu verweigern.

Bei den Kranken dagegen, wo die Funktionsproben der Nieren (Konzentrationsversuch und Wasserversuch) eine Niereninsuffizienz zeigen und besonders in Fällen mit N-Schlackenretention ist es natürlich notwendig, N- und salzarme Nahrung zu geben. In diesen Fällen müssen wir dagegen eine größere Flüssigkeitsmenge bieten, um den kranken Nieren genügende Flüssigkeit zu geben, damit sie, trotzdem sie den Harn nicht konzentrieren können, doch die im Körper gesammelten N-Schlackenstoffe abzusondern vermögen.

Wie wir durch das Obenstehende sehen, betreffen unsere therapeutischen Maßnahmen die Zufuhr von Wasser, Salz- und Eiweißstoffen. Die Kohlenhydrate und Fette dagegen können wir in beliebigen Mengen geben. Der ganze Kunstgriff bei der diätetischen Behandlung der sog. akuten Glomerulonephritiden liegt also in dem rechtzeitigen Geben und Nichtgeben der erwähnten drei Stoffe. Von diesen drei Stoffen kann man immer, ohne dem Patienten zu schaden, die Zufuhr von Salz- und Stickstoff herabsetzen, obzwar eine schematische Behandlung jedes Falles von akuter Glomerulonephritis mit N- und salzarmer Nahrung ein Kunstfehler sein möge, wie schon oben erwähnt ist. Das Wasser dagegen muß genau nach dem Verhalten des einzelnen Falles gegeben werden: in den ödematösen, oligurischen Fällen bis zu vollkommener Abneigung der Flüssigkeitszufuhr und in den Fällen mit N-Retention (ohne Ödeme) bis zu einer Menge von 2000—2500 g pro Tag.

Eine nicht unwichtige Frage in der Behandlung von Nephritiskranken ist die Anwendung der Gewürze. Früher galt es als ein Gesetz, die Nieren durch Gewürze nicht zu reizen. Hier begegnen wir indessen einem alt eingewurzelten Vorurteil. „Die Gewürze reizen“, wie Rosenberg hervorhebt, „wohl den Gaumen, die Nieren aber nicht“. Rosenberg hat akuten Nephrotikern und Nephritikern große Mengen Pfeffer gegeben, ohne jemals Schädigungen der renalen und extrarenalen Symptome zu sehen. Ähnlich war der Fall mit Senf, Essig, Kümmel, Nelken, Zimt und Zitronen. Für die Nephritiker, welche eine fade, salz- und eiweißfreie Nahrung bekommen, ist es natürlich bedeutungsvoll, daß die Speisen durch Gewürze schmackhaft gemacht werden. Zu demselben Zweck kann man auch ohne Gefahr ein Glas Wein oder Alkohol in kleinen Mengen geben.

Von Bedeutung ist auch, zuzusehen, daß die Kranken zureichend Vitamine bekommen. Hiergegen wurde früher oft gesündigt.

Eine sehr wichtige Frage ist, wann der Nephritiskranke das Bett verlassen darf. Schon früher habe ich diese Frage, was die leichten Fälle anbelangt,

beantwortet. Im großen ganzen dürften dieselben Bestimmungen auch für die schwierigeren Fälle gültig sein. Erst wenn der Blutdruck während 1—2 Monate normal gewesen ist, darf der Kranke das Bett verlassen. Wenn möglich, wartet man jedoch, bis auch die Nierensymptome verschwunden sind. Oft ist es indessen unmöglich, den Kranken so lange im Bett zu halten, da die Nierensymptome jahrelang bestehen und doch zum Schluß völlig ausheilen können.

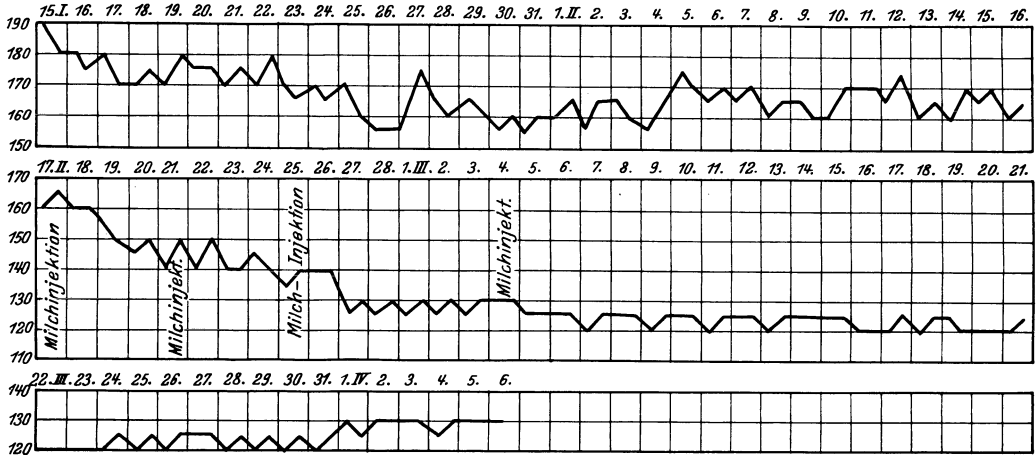


Abb. 13.

Wenn die Blutdrucksteigerung längere Zeit besteht, kann man versuchen, durch unspezifische Reiztherapie die Hypertonie zu beeinflussen. Oftmals sieht man, daß der Blutdruck z. B. nach einer parenteralen Milchinjektion sinkt und daß die Senkung auch bestehen bleibt. Ob indessen die Senkung in dem einzelnen Fall durch den therapeutischen Eingriff hervorgerufen wurde oder nicht, ist natürlich unmöglich, mit Sicherheit zu beurteilen. Durch Abb. 13 zeige ich einen Fall, wo der Blutdruck, dem Aussehen nach, durch parenterale Milchinjektionen zum Sinken gebracht wurde.

VI. Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929.

Von

E. Mayerhofer-Zagreb.

Inhalt:

	Seite
Literatur	241
I. Einleitung	244
Geschichte der Allergielehre an der Hand von Pirquets eigenen Entdeckungen und Publikationen	
II. Die Allergie als allgemeine Leitidee in Medizin und Biologie	246
Überordnung der Allergie über die Anaphylaxie.	
Tuberkulose, S. 247. — Rotz, S. 249. — Lues, S. 249. — Vaccination und Revaccination, S. 250. — Allergie der Serumkrankheit, S. 251. — Allergie beim Scharlach, S. 252. — Diphtherie, S. 253. — Typhus, S. 253. — Dysenterie, S. 255. — Parotitis epidemica, S. 255. — Masern, S. 255. — Rheumatismus articolorum, S. 257. — Pertussis, S. 257. — Allergische Fieberkurven bei vielen anderen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren, S. 257. — Allergie bei exotischen Infektionskrankheiten (Leishmanosis, Lepra), S. 258. — Allergie gegen andere Eiweißkörper weder von Serumabkunft, noch bakterieller Art, S. 258. — Allergie gegen nicht eiweißartige Stoffe, S. 261. — Dermatologie und Allergie, S. 261. — Pathologische Anatomie und Allergie, S. 262. — Hämatologie und Allergie, S. 264. — Allergie und toxisch-infektiös neurotrophe Krankheiten, S. 268. — Allergie und Ophthalmologie, S. 269. — Allergischer Symptomenkomplex, S. 270. — Therapie und Allergie, S. 270. — Pirquets „Allergie des Lebensalters“, S. 271.	
III. Schluß	272
Seit 25 Jahren hat sich die Pirquetsche Allergietheorie zu einer ganz allgemein führenden Idee entwickelt und hat gerade in der allerletzten Zeit die Universalität ihrer Geltung bewiesen.	

Literatur.

- Ascoli, M.: *Pathologica* (Genova), Nov. 1912.
- Bienenfeld, B.: Das Verhalten der Leukocyten in der Serumkrankheit. *Jb. Kinderheilk.* 65, Erg.-H., 174 (1907).
- Caronia siehe bei Cristina.
- Cristina, G. und G. Caronia: Serologische Untersuchungen bei der infantilen Leishmaniosis. *Z. Kinderheilk.* 9, 128 (1913).
- Doerr, R.: Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. *Erg. Hyg.* 1, 257—371 (1914).
- Die Idiosynkrasieen. Im Handbuche der inneren Medizin 1926 I, 448—494.
- Über Allergie und allergische Hauterkrankungen. 14. Kongreßber.
- Allergie und Anaphylaxie. *Handbuch der pathogenen Mikroorgan.* 2. Aufl., Bd. 2. 1913.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914—1921. *Erg. Hyg.* 5, 71—274 (1922).
- Duke, W. W.: *Allergie*. London: Heney Kimptom 1925.

- Gröer, Fr.: Experimentelles zur Dickschen Scharlachtheorie. Verh. 38. Verslg. dtsh. Ges. Kinderheilk. Budapest 1927, 270.
- und Karl Kassowitz: Über Infektion und Immunität beim Neugeborenen. Erg. inn. Med. 13, 349—424 (1914) (besonders Allergie der Neugeborenen S. 404).
- Gröer - Pirquet: Artikel Masern im Handbuch für Kinderheilkunde von Pfaundler-Schloßmann. 3. Aufl.
- Gröer, F. und F. Redlich: Experimentelle Untersuchungen über die Dicksche Scharlachtheorie. Liječn. Vijesn. (serbokroat.) 1928, Nr 5; *Pediatrisches Sonderheft* 631.
- Redlich und Progulski: Experimentelle Untersuchungen zur Dickschen Scharlachtheorie. 3 Arbeiten in *Z. exper. Med.* 62, 391, 414 u. 444 (1928); ferner *Mtschr. Kinderheilk.* 37, 558 (1927) und *Klin. Wschr.* 7, 897 (1928).
- Hecht, Adolf F.: Das zweite Kranksein bei Masern. *Z. Kinderheilk.* 43, 149 (1927).
- Zur Immunbiologie fieberhafter Erkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* 1927, Nr 35.
- Hoffmann, W. H.: Über eine allergische Reaktion bei der Lepra. *Münch. med. Wschr.* 1926, Nr 31, 1269.
- Kämmerer, H.: Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen. *Erg. inn. Med.* 32, 373 (1927) (247 neueste Arbeiten aus der deutschen, englischen, französischen, spanischen, italienischen, skandinavischen und slavischen Literatur).
- Kämmerer, H.: *Allergische Diathese und allergische Erkrankungen.* München: J. F. Bergmann 1926.
- Kauffmann, F. und K. Eichenberg: Die örtlich entzündliche Reaktionsform als Ausdruck allergischer Zustände. I. u. II.
- Koch, H.: Die Beziehung der Masern zu anderen pathologischen Prozessen. *Z. Kinderheilk.* 11 167 (1914).
- Kogoj, Fr.: Über lokal verschiedene Allergie bei Pilzkrankungen. *Arch. f. Dermat.* 154, 421 (1928).
- O alergiji (über Allergie) serbokroatisch. *Serbisches Arch.* 30, H. 5 (1928).
- Über sklerosiforme Effloreszenzen, hervorgerufen durch *Spirochaeta palida*. *Med. Pregl.* (serb.-kroat.) 1927, Nr 1.
- Experimentelle Beiträge zur Lehre von den Dermatomykosen. *Arch. f. Dermat.* 150, 333 (1926).
- Kimla, R.: Změna reactivity organismu na podněty pathogenní a její význam (Die Reaktivitätsänderung des Organismus auf pathogene Impulse und ihre Bedeutung). *Čas. lék. česk.* 1927, 1840.
- *Čas. lék. česk.* 1928, Nr 4, 146.
- Kolmer, John A.: Allergy A critical review of the mechanism and terminology of Allergy. *J. Labor. a. clin. Med.* 13, 905—912 (1928).
- Lauche: Die lobuläre Pneumonie des Neugeborenen. *Z. Geburtsh.* 1927, 3.
- Die Besonderheiten der lobären Kinderpneumonien und ihre Beziehungen zu den Immunitätsverhältnissen im frühen Kindesalter. *Verh. dtsh. path. Ges. J.* 1927.
- Lavergne, V. de: Formes cliniques des septicémies aiguës ou chronique spécifiques a virus connus ou inconnus. *Congr. franç. 19. sess. Paris 1927. Rapports* 107—283.
- Lemež, Leo: Erythema toxicum neonatorum und Blutsystem mit besonderer Berücksichtigung der Eosinophilie. *Z. Kinderheilk.* 45, 689 (1928).
- Die pseudopositive Wassermannsche Reaktion in den ersten Lebenstagen. *Z. Kinderheilk.* 1929.
- Leeuwen: *Allergische Krankheiten.* Aus dem Holländischen übersetzt von Fr. Verzàr. Berlin: Julius Springer 1928.
- Lindner, R.: Übertragungsversuch von genokokkenfreier *Blennorrhoea neonatorum* auf Affen. *Wien. klin. Wschr.* 1909, 1555; ferner *Zbl. Ophthalm.* 17, 420.
- Mayerhofer, E.: Die Vaccination mit abgeschwächter Kuhpockenlymphe. *Z. Kinderheilk.* 13, 361 (1916).
- Die Pirquetsche Maserntheorie im Rahmen einer allgemeingültigen biologischen Regel der fraktionierten Absättigung. *Z. Kinderheilk.* 38, 244 (1924).
- und Lypolt - Krajinović: Das Erythema neonatorum toxicum — Leiner („Erythema papulatum“ der alten Ärzte) als Teilerscheinung einer allgemeinen Allergie des Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.* 43, 630 (1927).

- Mayerhofer, E. und Lypolt-Krajnović; Erythema toxicum neonatorum — Leiner als Hauptsymptom einer allgemeinen Allergie des Neugeborenen. Liječn. Vijesn. (serbokroat.) 1928, Nr 3, Pädiatrisches Sonderheft, 698.
- Erythema neonatorum toxicum (Leiner) und allgemeine Allergie der Neugeborenen. Wien. klin. Wschr. 1927, Nr 31.
- Predavanja iz pedijatrije (serbokroat.) Wien: Julius Springer 1925. Kapitel „Schwangerschaftsreaktion“ S. 87—90.
- Das Absättigungsphänomen und seine Beziehung zur Belaubungsregel der Bäume. Verh. zool.-bot. Ges. Wien 72, 99 (1922).
- und A. Reuß: Epidemiologische Beiträge aus der abgelaufenen Ruhrepidemie des Sommers 1917 in Baden-Leesdorf. Med. Klin. 1918, Nr 4.
- Meyer, S. und A. Schloßmann: Scharlach in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderheilkunde Bd. 2, S. 81. 1923.
- Moog, O.: Hautfunktionsprüfungen. Jena: Gustav Fischer 1927.
- Neufeld, F.: Allergie und Tuberkulose vom Standpunkt der experimentellen Forschung.
- Neurath, R.: Versuche über allergische Reaktion mit dem Bordet Gengouschen Keuchhustenendotoxin. Med. Klin. 1914, Nr 24.
- Nourney: Zur Bewertung der Allergie. Wien. klin. Wschr. 1911, Nr 29.
- Pelnař: Meningitis tuberculosa. Prag 1927 (tschech.) (Tuberkulozni zánět mozgových blan u dospělých).
- Das pathogenetische Problem der akuten Leukämie. Čas. lék. česk. 1928, Nr 45, 46, 47, 49, 50.
- Pirquet: Zur Theorie der Infektionskrankheiten überreicht am 2. April 1903 der ksl. Akad. Wiss. Wien. Akad. Anz. 6, 13. Feb. 1908.
- Allergie. Münch. med. Wschr. 53, 1457 (1906).
- Diagnostische Verwertung der Allergie. 78. Verslg. dtsch. Naturforsch. Dresden 1907. Ref. Arch. Kinderheilk. 47, 175 (1908).
- Quantitativs Experiments with the Cutaneous Tuberculin Reaction. J. of Pharmacol. 1, 151 (1909).
- Das Bild der Masern auf der äußeren Haut. Z. Kinderheilk. 6, 1 (1913).
- Eine Theorie des Blatternexanthems. Wien. klin. Wschr. 20, 271 (1907).
- Acerca de la Alergia (span.). Rev. Pasteur, August 1907.
- Allergie. Erg. inn. Med. 1908 und 1910 (Dasselbst alte Literatur.).
- Die Paravaccine. Vortrag. Wien. klin. Wschr. 1915.
- Die Paravaccine. Z. Kinderheilk. 13, 309 (1916).
- Zur Geschichte der Allergie. Wien. med. Wschr. 1927, Nr 23.
- Verlauf der tuberkulösen Allergie bei einem Fall von Masern und Miliartuberkulose. Wien. klin. Wschr. 1908, Nr 24.
- Das Verhalten der cutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. Dtsch. med. Wschr. 1908, Nr 30.
- Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien bei Deuticke 1907, ferner Wien. klin. Wschr. Nr 30 (1906).
- Die frühzeitige Reaktion bei der Schutzpockenimpfung. Wien. klin. Wschr. 29, 855 (1906).
- Ist die vaccinale Frühreaktion spezifisch? Wien. klin. Wschr. 29, 1007 (1906).
- Tuberkulindiagnose durch Hautimpfung. Sitzg. Berl. med. Ges. 15. Mai 1907. Berl. klin. Wschr. 3. Juni 1907.
- Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. Wien. med. Wschr. 1907, 28.
- Der diagnostische Wert der kutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. Wien. klin. Wschr. 20, Nr 38 (1907).
- Die Todeskrankheiten in ihrer jahreszeitlichen Verteilung. Mschr. Kinderheilk. 37, 316 (1927).
- Bedeutung der Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen. „Die extrapulmonale Tuberkulose“ 1926, H. 7 (Kindertuberkulose). Referat über einen englischen Vortrag. London 1925.
- Allergie im Kindesalter. Ges. Kinderheilk. Wien 14. Nov. 1928.
- Allergie des Lebensalters. Wien. klin. Wschr. 1929, Nr 3.

Pirquet - Gröer siehe unter Gröer.

Pirquet - Schick: Die Serumkrankheit. Wien 1905.

Rost, G. A.: Hautkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926.

Schmidt, H.: Beiträge zum Studium der cutanen Allergien. Arch. Kinderheilk. **53**, 349 (1910).

Syllaba: Der klinische zyklische Verlauf der Endokarditis (tschech.). Čas. lék. česk. **1928**, 733.

Vitek: Die Änderung der Reaktivität des Terrains im Verlaufe toxisch-infektiöser neurotropher Krankheiten (tschech.). Čas. lék. česk. **1929**, 227.

I. Einleitung.

Geschichte der Allergielehre an der Hand von Pirquets eigenen Entdeckungen und Publikationen.

Die Geschichte der Pirquetschen Allergielehre ist kurz folgende: Pirquet machte zu Ende des Jahres 1902 anlässlich einer Serumtherapie bei einem Kinde die grundlegende Beobachtung, daß auf die Reinjektion derselben Serumart (Pferdeserum) die ersten Serumerscheinungen nicht wie nach einer Erstinjektion am zehnten Tage auftraten, sondern überraschender Weise schon am Tage der Reinjektion selbst sich zeigten. In ebenso richtiger wie auch in vollendet intuitiver Schlußfolge leitete nun Pirquet aus dieser seiner ersten Fundamentalbeobachtung die Erkenntnis ab, daß die damals gültige Lehre von der Inkubationszeit auch bei Infektionskrankheiten unmöglich richtig sein könne. Das wesentliche an der Pirquetschen Idee war nämlich die Aufdeckung einer ganz neuen Pathogenese der Serumwirkung, indem nachgewiesen wurde, daß das Serum „an sich nicht toxisch wirkt, sondern daß der toxische Körper erst durch Wechselwirkung zwischen Organismus und Antigen entsteht“. Bei den Infektionskrankheiten trat nun an die Stelle der Hypothese von den primär giftig wirkenden Stoffwechselprodukten seitens der entsprechend vermehrten Bakterien die Lehre von der Reaktionsfähigkeit des Organismus selbst, der erst Antikörper erzeugen muß, um den Kampf gegen die Infektion aufzunehmen. Weiterhin entwickelte Pirquet die Vorstellung, daß das krankmachende Agens erst dann im Organismus Krankheitssymptome hervorrufe, „wenn die im Organismus gebildeten Antikörper mit dem ursächlichen Fremdkörper in Reaktion treten“. Diese für die damalige Zeit völlig neue und die Vorstellungen umgestaltende Auffassung und überhaupt, die ganze große Konzeption, eine sehr umfangreiche Gruppe von bisher schwer zu verstehenden Erscheinungen (Serumreaktionen bei Mensch und Tier, Reaktionen nach Tuberkulininjektionen, Immunisierung von Pferden mit Scharlach-Streptokokken, Vaccination, Variola und Morbilli) nach einer gemeinsamen Grundregel zu erklären, finden wir in einer ebenso kurzen, wie klassischen Programmschrift Pirquets niedergelegt, die am 2. April 1903 der Wiener Akademie der Wissenschaften übergeben wurde. Dieses Schriftchen trägt den Titel: „Zur Theorie der Infektionskrankheiten“ und wurde erst fünf Jahre später (13. Februar 1908) in den Mitteilungen der Wiener Akademie zur Veröffentlichung gebracht.

Das in der zitierten ersten Arbeit des Jahres 1903 angekündigte Arbeitsprogramm erledigte Pirquet nun in der Weise, daß er systematisch hintereinander

die Vaccination (1903—1907), die Serumkrankheit (1905), das Blatternexanthem (1907), die Tuberkulose mit der cutanen Tuberkulinreaktion (1907) und die Masern (1908—1912) in ganz neuer Weise studierte.

Den aus diesen Studien abgeleiteten Begriff der veränderten Reaktionsfähigkeit, der Allergie, führte Pirquet 1906 in die Medizin ein. Vor allem wurde die Allergie zuerst in der Pädiatrie studiert, ausgebaut und begrifflich fest umrissen; erst dann gelangte die Allergie sozusagen aus dem Mikrokosmos der modernen Kinderheilkunde in den Makrokosmos der gesamten Biologie und Pathologie, so daß die Allergie heutzutage als eine der wichtigsten, leitenden Ideen in allen Zweigen der medizinischen Wissenschaften bezeichnet werden kann.

Eine der ersten klassischen, hiehergehörenden Arbeiten ist Pirquets Studie über die Blatterschutzimpfung. Gerade die Vaccination, bzw. die Revaccination, als eine künstlich verursachte Infektionskrankheit gab Pirquet die erste Gelegenheit, die allergischen Erscheinungen bei Reinfektionen zu beobachten und die Allergietheorie an der Hand der Kuhpockenkrankheit praktisch auszubauen. Der später so bekannt gewordene „Pirquet-Bohrer“ entstammt z. B. dieser Impfstudie. Ferner findet man in dieser Vaccinestudie schon die neue Idee: „Die Allergie in Form der auf cutane Einimpfung folgenden Frühreaktion als Diagnostikum bei Vaccine, Variola, Tuberkulose und wahrscheinlich auch bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten zu werten“. (Pirquets Monographie über Vaccination, 1907, Seite 189.)

In Anwendung der Allergie auf das besondere Gebiet der kindlichen Tuberkulose gelangte Pirquet (1907) zu der für den Kinderarzt praktisch so äußerst wichtigen kutanen Tuberkulinreaktion, welche vermöge ihrer leichten und eleganten Technik unter dem Namen „Pirquet-Reaktion“ weltbekannt geworden ist. Pirquets allergische Tuberkulinreaktion ist aber nur ein Teil der ganzen Allergiediagnostik, sie ist demnach auch kein vereinzelt gebliebener Zufallsbefund, sondern vielmehr ein im großen System der Allergie fest eingefügter Baustein. Aber in praktischer Hinsicht ist gerade diese Tuberkulin-Cutanprobe so überragend wichtig, daß sie eine Pionnieridee des ganzen Systems der Allergie wurde, eine Leitidee, welcher die Gesamtidee langsam, aber sicher und besonders erst in der allerletzten Zeit gefolgt ist.

Einen weiteren, wichtigen Baustein im System der Allergie bedeuten die Pirquetschen Studien über das Masernexanthem, in denen Pirquet auf Grund von Analogieen mit ähnlichen Befunden bei Variola und Vaccine zu der Hypothese gelangte, daß das Masernexanthem als eine apotoxische Reaktion auf die (hypothetischen) Masernerreger entsteht. Die abschließende Monographie erschien 1913 (bei Julius Springer, Berlin).

Hier an dieser Stelle, d. h. in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde, gab Pirquet 1908 und 1910 je eine Übersicht über die bis dahin von ihm entdeckten allergischen Phänomene bei den verschiedenen Krankheiten. Inzwischen ist aber, dank der immer mehr sich steigernden Bedeutung der Pirquetschen Allergie-Idee bis zum heutigen Tage Gebietszuwachs auf Gebietszuwachs erfolgt. Zum Beweise dieser meiner letzten Behauptung will ich nur die jüngst von H. Kämmerer (1927) geschriebene Abhandlung (ebenefalls in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 32) anführen, in der allein 247 neue Arbeiten aus der einschlägigen deutschen,

französischen, spanischen, italienischen, englischen, skandinavischen und slawischen Allergie-Literatur referiert, bzw. berücksichtigt werden.

Eine spätere Frucht der Allergielehre reifte (1915), indem Pirquet auf Grund klinischer und besonders allergischer Phänomene die Paravaccine („vaccine rouge“ der Franzosen) von der echten Vaccine exakt abtrennen konnte.

Pirquet schrieb selbst eine kurze Geschichte über die Allergie, d. h. über seine eigenen Befunde, Entdeckungen und Gedanken (1927). Inzwischen ruhte aber durchaus nicht der Forscher und die allerletzte Idee ist der Entwurf eines großangelegten Bauplanes, der zur „Allergie der Lebensalter“ führt. Pirquet hat über diesen Gegenstand bisher nur kurze vorläufige Mitteilungen erscheinen lassen (siehe noch Punkt 25, S. 271). Die mathematischen Grundlagen und die graphischen Darstellungen dieses Gegenstandes hat Pirquet noch in den letzten Monaten vor seinem Tode in fieberhafter Arbeit fertiggestellt und seinen Assistenten (Nobel, Priesel) zur Publikation testamentarisch anvertraut.

Inwieweit die Allergie zu einer allgemein leitenden und führenden Idee in der Medizin und Biologie sich entwickelt hat, davon sollen die folgenden Ausführungen Zeugnis ablegen.

II. Die Allergie als allgemeine Leitidee in Medizin und Biologie.

Einleitung. Die Allergie ist ein größtenteils biologisch aufzufassender Begriff, der uns nach Pirquet Folgendes besagt: Ein lebender menschlicher oder tierischer Körper erhält durch das Überstehen einer Infektionskrankheit oder durch die Vorbehandlung mit körperfremden Substanzen eine Umstimmung, die sich in einer veränderten Reaktionsfähigkeit gegen verschiedene hierhergehörende biologische Eingriffe äußert. Pirquet verstand ursprünglich unter Allergie eben ganz allgemein die klinische Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus in zeitlicher, quantitativer oder qualitativer Beziehung. Allergie ist aber durchaus nicht gleichbedeutend mit Überempfindlichkeit, sondern sie soll nach Pirquets Deutung jenen großen Komplex zusammenfassen, den man damals (1907) noch unter dem Worte „Immunitätsreaktionen“ verstanden hatte. Der Begriff Immunität ist aber nur ein Unterbegriff der Allergie und umfaßt nur jene Vorgänge, die zu einer vollständigen Unempfindlichkeit des Organismus führen.

An der ursprünglichen Pirquetschen Definition und an seinen aus der allergischen Leitidee abgeleiteten Folgerungen ist trotz der Länge der Zeit und trotz der vielen späteren Forschungen anderer Ärzte nichts Wesentliches mehr verändert worden. Die Pirquetsche Definition, in der die Vorbehandlung mit „körperfremden“ Substanzen erwähnt wird, besagt eben durchaus nicht, daß diese körperfremden Stoffe lediglich nur Antigene sein müssten. Auch bei einer wiederholten Einwirkung von nicht antigenen Stoffen kann der Körper seine Reaktivität in zeitlicher, qualitativer und quantitativer Hinsicht verändern. Ich schreibe diese Ausführungen deshalb nieder, um zu betonen, daß der durch die Arbeiten von Richet (1902), von Smith (1902) und von Arthus (1903) geschaffene Begriff der Anaphylaxie nur eine Teilerscheinung oder ein Sonderfall

der Pirquetschen Allergie ist. Die Allergie ist zweifellos der ganz umfangreichere und übergeordnete Begriff, wie dies aus den Meinungen und Arbeiten der meisten Ärzte hervorgeht. Ich erwähne nur: Dörr, Kämmerer, Jadasohn (pater et filius), B. Bloch, Storm von Leeuwen, Moog, Rajkas, Lehner, Urbach, Perutz, Königstein, Prausnitz, Küstner, Biberstein, F. Neufeld, Fr. Kogoj und noch viele andere. Um den Grad dieser Überordnung der Allergie über die Anaphylaxie zu veranschaulichen, setze ich das Dörrsche Schema hierher.

Allergie	
I. Gegen nichtantigene Stoffe	II. Gegen Antigene
a) Überempfindlichkeit (Arzneidiosynkrasie)	a) Gegen Toxine
b) Unterempfindlichkeit	b) Gegen Eiweiß (Anaphylaxie)

Beim Menschen entstehen die verschiedenen Allergisierungen hauptsächlich im Kindesalter: Es ist ein alltägliches Ereignis, daß ein bisher ganz gesund gebliebenes Kind zum erstenmal von irgendeiner Infektionskrankheit befallen wird. Daher war das klinische Studium der Allergie im Beginn auch hauptsächlich eine Sache der Kinderheilkunde. Erst später, nachdem die Allergie in der Pädiatrie ihre allgemeine Geltung bewiesen hatte, beteiligten sich alle anderen biologischen und medizinischen Zweige der modernen Forschung an dem weiteren Ausbau dieses universellen Systems. Zweck der folgenden Zeilen soll es nun sein, diese Universalität der Pirquetschen Allergie-Idee an der Hand vieler Beispiele im Besonderen zu beweisen.

1. Allergie bei der Tuberkulose. Ein Mensch, der noch niemals mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen ist, welcher also noch ganz frei von Tuberkulose ist, d. h. in unseren Verhältnissen fast immer nur ein Kind, reagiert nicht auf die Tuberkulin-Kutanreaktion (Pirquet-Reaktion). Im Gegensatz hierzu reagiert ein tuberkuloseinfizierter Mensch schon auf ganz geringe Mengen von Tuberkulin mit beträchtlichen Symptomen. Mit Hilfe der Pirquetschen Tuberkulinprobe, deren Technik und deren sinngemäße Deutung ich hier als bekannt voraussetzen darf, kann man also bestimmen, ob ein Mensch mit Tuberkulosebacillen infiziert ist oder nicht, was insbesondere für die Diagnosenstellung im Kindesalter in Betracht kommt. Ich bringe hier in der Reihe der besonderen Beispiele der Allergie die Tuberkulinallergie an erster Stelle, weil gerade die Pirquetsche Allergiediagnostik der Tuberkulose das Musterbeispiel für alle anderen Allergiediagnosen geworden ist. Die Tuberkulinallergie ist nur durch den äußeren Umstand der Pirquet-Probe zu der wirkungsvollsten Pionieridee der gesamten Allergielehre geworden. Jeder ältere Kinderarzt, der noch die diagnostisch so dunkle Zeit vor der Pirquet-Reaktion mitgemacht hatte, weiß, welchen unschätzbaren Wert für die Sicherheit der pädiatrischen Diagnostik die Cutanprobe gebracht hatte. Nach der ersten Mitteilung Pirquets über seine Cutanprobe begann in der damaligen medizinischen Literatur eine ganz merkwürdige Zeit. Es brach eine noch nie dagewesene Flut von Publikationen herein. So reichhaltig aber auch diese Kasuistik der Nachprüfungen war, so riesig auch die Zahl der Arbeiten und Autoren angeschwollen war, so wenig konnten die Grundlagen der ersten Pirquetschen Arbeiten erschüttert werden. Man änderte die Konzentration des Altuberkulins, komponierte Salben

oder Linimente, man wählte andere Tuberkulinsorten, man versuchte verschiedene Hautstellen oder auch besondere Organe (Auge, Ohr usw.), man probierte andere Techniken und Instrumente, und das Schlußresultat war doch immer nur ganz eindeutig, nämlich eine Bestätigung der ersten Pirquetschen pädiatrischen Befunde. Man hat nicht unzutreffend die Pirquet-Reaktion den „Wassermann“ der Tuberkulose genannt; das Gemeinsame dieser beiden Reaktionen liegt eben in ihrem rein biologischen Charakter; die Pirquet-Reaktion ist eine biologische Frage an den Organismus, die biologisch beantwortet wird und nur biologisch verstanden werden kann. In diesem Sinne sollen aber auch alle jene Versuche der Epigonen beurteilt werden, der klassischen, eleganten Pirquet-Reaktion den Rang oder gar die Priorität abzulisten.

Aber auch zum Verständnis des ganzen Verlaufes der Tuberkulose, sei er nun akut oder sei er auch chronisch, hat sich die Allergielehre Pirquets als ein ebenso nützlich, wie notwendiges Instrument gezeigt. In Pirquets Arbeiten selbst finden wir alle Grundlagen für die allergische Auffassung der üblichen Stadieneinteilung und Pirquet selbst bringt die drei Stadien der Tuberkulose ähnlich wie auch die drei Stadien der Lues (siehe noch sub 3 „Allergie bei Lues“) in ursächliche Beziehung zur wechselnden Allergie des Menschen. In neuester Zeit (1927) hat der tschechische Internist Pelnař in Anlehnung an die äußerst interessanten Forschungen Kimlas es versucht, auch bei der Meningitis tuberculosa die Allergielehre zu erproben und mit Erfolg durchzuführen.

Das klassische klinische Bild der Meningitis tuberculosa findet sich nach Pelnař nur im Kindesalter, und zwar zwischen den 3. und 5. Lebensjahre. Bei Erwachsenen zeigt die Meningitis tuberculosa öfters einen atypischen Verlauf, was nach Pelnař mit der veränderten Reaktivität der Meningen (des Gewebes) im längeren Verlaufe der Tuberkuloseinfektion zusammenhängt. Die Reaktivität der Meningen ist eben eine andere im Kindesalter und eine andere bei Erwachsenen. Bei Erwachsenen ist das Terrain fast immer allergisch. Nach der Abhandlung Pelnařs und nach der Nomenklatur der französischen Allergieanhänger kann man die atypische Meningitis der Erwachsenen als eine Meningitis tuberculosa im „Terrain virulisé“ bezeichnen (nach Jedlička).

Im Sekundärstadium der kindlichen Tuberkulose kann auch auf der Pleura eine allergische Reaktion auftreten, die dann als Pleuritis manifest wird. Diese allergischen Pleuritiden, bei welchen die älteren Kliniker keinerlei offensichtlichen Grund des pleuritischen Prozesses erkennen konnten, wurden früher als idiopathisch bezeichnet. Nach unseren jetzigen Kenntnissen können wir nach meiner Auffassung viele der „idiopathischen“ Pleuritiden der älteren Autoren, ferner viele flüchtige Pleuritiden der Tuberkulotiker, die „Pleurésies tuberculeuses fugaces“ der Franzosen und ganz besonders die Pleuritiden mit Befunden von Eosinophile (Rist, C. de Pfeffel, 1914; Clarke, 1922; Reventos, Dargallo, 1924; u. a.) oder auch die Pleuritiden mit dem Befunde von reichlich Charcot-Leydenschen Krystallen im Exsudate (Arnstein, 1923) als allergisch ansehen.

Um die große ursprüngliche Bedeutung der Pirquetschen Allergieforschungen allein nur auf dem Teilgebiete der Tuberkulose den Ärzten der Gegenwart wieder in die Erinnerung zu rufen, will ich einen Satz zitieren, den F. Neufeld, der Direktor des Robert Koch-Institutes in Berlin (1928) niederschrieb: „Ja, ich glaube sogar, daß zu dem, was uns Koch und Behring, Römer und Pirquet über Immunität und Allergie bei Tuberkulose gelehrt haben, grundlegend Neues

nichts hinzugekommen ist.“ Und in der Erforschung der Rolle der spezifischen Allergie für den Verlauf einer Tuberkuloseerkrankung kommt überhaupt nur das Dreigestirn „Koch- Behring- Pirquet“ in Betracht, sagt wieder Neufeld in seinem Schlußworte in den Verhandlungen der Deutschen Tuberkulose-Gesellschaft (31. Mai und 1. Juni 1928).

2. Allergie bei Rotz. Der Vollständigkeit halber will ich hier nur ganz kurz die Allergiestudien Pirquets über den Rotz erwähnen. Naturgemäß sind dies hauptsächlich veterinärärztliche Studien, die aber nach Schnürer durch die konjunktivale Malleinreaktion bei Pferden auch eine praktische Bedeutung gewonnen haben. Die Einverleibung des Malleins bei gesunden Tieren bewirkt nach Pirquet an sich keine Allergie und gleicht in diesem Verhalten völlig dem Verhalten des Kochschen Altuberkulins.

3. Allergie bei Lues. Bei einer anderen chronischen Infektionskrankheit, der Lues, welche in vielen ihrer klinischen Äußerungen geradezu als eine der Schwesterkrankheiten der Tuberkulose bezeichnet werden kann, finden wir ebenfalls viele Äußerungen von Allergie. Außer den Analogieschlüssen von Detre-Deutsch (1904) besitzen wir besonders die exakten Befunde von Finger und Landsteiner (1906), wonach bei einer zweiten Lues-Infektion der Affen die Inkubationszeit allergisch verkürzt ist. Entgegen der damaligen Annahme von der völligen „Immunität“ der Luetiker gegen eine Reinfektion lernte man unter dem Einflusse der Allergielehre es sehr gut verstehen, daß reinfizierte Luetiker mit ähnlichen örtlichen Erscheinungen reagieren wie revaccinierte Menschen. Bei tertiär-luetischen Menschen kann die Reaktion nach der Injektion syphilitischen Materiales durch ein sofort eintretendes, örtlich umschriebenes toxisches Erythema sich äußern (Finger-Landsteiner; Analogie von Pirquets „sofortiger“ allergischer Reaktion). Auch die allergische Cutanreaktion fand man dem Wesen nach bei Luetikern bestätigt (Noguchi, Schereschewski Meirowski u. a.), wenn auch derzeit ihre praktische Bedeutung gering ist. — Ähnlich wie wir nach Pirquet die Allergie als bestimmenden Faktor für die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen des primären, sekundären und tertiären Stadiums der Tuberkulose erkennen, so können wir diese Folgerung aus der Allergielehre auch bei der Lues feststellen. Pirquet schreibt selbst (1910): „Die mannigfachen Wellen periodischer Allgemeinerscheinungen, die qualitative Verschiedenheit primärer, sekundärer und tertiärer Bildungen lassen darauf schließen, daß die Syphilis ein dankbares Objekt zum Studium der Allergie abgeben wird.“ — In Anwendung der Allergielehre können wir also folgende klinische Vergleiche zwischen den drei Stadien der Lues und der Tuberkulose anstellen.

I.

Tuberkulose, I. Stadium verglichen mit Lues, I. Stadium.

Primärkomplex, das ist der Ghonsche Herd	Initialsklerose mit Schwellung der regio-
mit Schwellung der regionären Lymphdrüsen.	nären Lymphdrüsen.

II.

Tuberkulose, II. Stadium verglichen mit Lues, II. Stadium.

Bei beiden Erkrankungen ist das gemeinsam Charakteristische in einer Allgemein-
ausbreitung mit verhältnismäßig geringen reaktiven Prozessen zu erblicken.

Tuberkulide, tuberkulöse	Luetisches Exanthem, luetische Schleimhaut-
Schleimhauterscheinungen (Skrofulose).	erscheinungen (Rhinitis luetica usw.).

III.

Im tertiären Stadium beider Erkrankungen können wir vergleichsweise anführen, daß die charakteristischen Erscheinungen erst nach Jahren sich einstellen.

Tuberkulose, III. Stadium verglichen mit Lues, III. Stadium.

Tuberkulöse Zerfallserscheinungen
(Kavernen, Knochenkaries).

Luetische Zerfallserscheinungen
(Gumma mit nekrotischem Zerfall).

Beim Kapitel Lues müssen wir noch bei Neugeborenen das eigentümliche irreführende Verhalten verschiedener, sonst als luetisch gewerteter Symptome anführen. Diese pseudoluetischen Symptome werden von Mayerhofer als vorwiegend allergisch angesprochen. Hierher gehören besonders: die Hydrocele, die Schwellung der peripheren Lymphdrüsen, der von Lemež entdeckte leukopenisch-allergische Milztumor und besonders das von Lemež genauer studierte pseudopositive Verhalten der Wassermannschen Reaktion innerhalb der ersten Lebensstage. Wenn auch als Ursache dieser irreführenden pseudopositiven Ergebnisse der Wassermannsprobe und der R. Müllerschen Ballungsreaktion eine erhöhte Serumlabilität des Blutes (Dúzar) angenommen werden muß, so sind wir nach den Arbeiten der Zagreber Kinderklinik doch berechtigt, auch daran zu denken, daß diese gerade dem Neugeborenen eigentümliche Serumlabilität auch durch die für die Neugeborenenzeit so charakteristischen allergischen Vorgänge unterhalten, bzw. verstärkt werden kann.

4. Variola, Vaccination und Revaccination. Die wichtigen hierher gehörigen praktischen und theoretischen Ergebnisse will ich hier nicht ausführlich beschreiben, sie sind in Pirquets Monographie enthalten. Von der Variola will ich nur erwähnen, daß ihre Allergieverhältnisse nach Pirquet mit denen der Vaccine gleich sind. Bei häufiger Revariolation gibt es auch eine typische Frühreaktion (Versuche von Jon Mudge). Nach Pirquet ist die Variolois eine allergisch-abgeschwächte Abartung der Blatternerkrankung, während die Variola hämorrhagica das Beispiel einer hyperergischen beschleunigten Reaktion bei kräftigen Erwachsenen ist, die in der Jugend vacciniert wurden.

Von späteren Vaccinearbeiten, die schon unter dem Einflusse der Allergielehre standen, erwähne ich kurz eine Mitteilung von Nourney, der 1911 bei Vaccinierten mit einer erhitzten Vaccine allergische Reaktionen hervorbrachte, wie sie Pirquet schon früher bei Versuchen mit avirulenter Lymphe beschrieben hatte, und wie sie Knöpfelmacher (1908) als „Vaccineprobe“ bezeichnet hat. Auf einem anderen Wege, d. h. bei Impfungen, bzw. Revaccinationen mit Lymphe, die durch das Licht der Quarzlampe sterilisiert worden ist, erhielt auch Mayerhofer (1916) ähnliche allergische Reaktionen. Auch Erscheinungen einer gelinden Hyperergie konnte Mayerhofer (1916) in der Weise darstellen, daß er gleichzeitig am selben Kinde mit normaler und mit quarzlampebestrahlter Lymphe impfte. Die Impfreaktion mit belichteter Lymphe bleibt anfänglich hinter der Impfreaktion der normalen Lymphe zurück, kommt aber dann in das Initialstadium der durch die normale Impfung verursachten Allergie, wobei die von Anfang an schwächere Lichtimpfung durch den Allergieeinfluß seitens der normalen Impfung förmlich angefacht wird und der normalen Impfung sogar wieder vorausseilt. Das Paradigma dieser meiner Beobachtungen erblicke ich in Pirquets Mitteilungen über die „schlafenden Keime“, die nach ihrem verspäteten Erwachen in einem inzwischen schon allergisierten Organismus ebenfalls eine überstürzte Entwicklung zeigen. Den vorläufigen Abschluß der

Impfarbeit bilden die Studien Pirquets über die von ihm so benannte „Paravaccine“. Siehe noch unter I, Seite 246.

Die Vaccinearbeiten Pirquets haben aber außer ihrer grundlegenden Bedeutung für die Allergielehre auch noch eine andere, praktisch wichtige Aufgabe erfüllt, sie haben nämlich die damals schon gänzlich eingeschlummerte Aufmerksamkeit der Ärzte wieder erweckt und ihr klinisches Interesse an der Impfung wieder bedeutend gehoben.

5. Allergie der Serumkrankheit. Ähnlich wie die Vaccinearbeiten Pirquets den einen Grundpfeiler der Allergie, und zwar hinsichtlich der belebten Allergenbildner vorstellen, so bilden die Studien Pirquets über die Serumkrankheit den anderen Grundpfeiler, und zwar hinsichtlich der unbelebten Allergene. Wie bereits erwähnt, hat Pirquet ganz unabhängig von Richet-Arthus-Smith zur selben Zeit, aber bei einer ganz anderen Gelegenheit, d. h. nicht im Tierversuche, sondern am Krankenbette, seine erste allergische Beobachtung bei der Seruminjektion gemacht. Mit seinem Schüler und Mitarbeiter B. Schick studierte Pirquet (1904/05) die gesamten Erscheinungen, die nach der Einspritzung, bzw. nach der Wiedereinspritzung von Pferdeserum sich zeigten. Diese systematische Arbeit wurde an der Scharlachabteilung der alten Wiener Kinderklinik vollendet, an der gerade damals die Mosersche Scharlachbehandlung mit großen Serummengen durchgeführt wurde. — Wir verstehen unter Serumkrankheit alle abnormen Erscheinungen, welche nach einmaliger, häufiger und stärker jedoch nach wiederholter Einspritzung desselben artfremden Serums auftreten (Ausschläge, Fieber, Gelenkschwellungen, Drüenschwellungen, Gelenkschmerzen, Durchfälle, Leukopenie usw.). Jedes dieser Zeichen kann teils für sich allein, teils mit mehreren anderen oder auch mit allen anderen Symptomen zugleich auftreten. Während die Serumkrankheit bei Reinjizierten häufiger und auch in veränderter, meist verstärkter Weise auf. Der Organismus ist eben durch die vorangegangene Erstinjektion umgestimmt, d. h. allergisch geworden, so daß die zweite Injektion in einem höheren Prozent der Fälle, in stärkerer Form und namentlich auch nach einer verkürzten Inkubationszeit eine Serumkrankheit hervorruft. Mit Rücksicht auf die Länge dieser Inkubationszeit unterschied Pirquet: 1. Eine sofortige Reaktion und 2. eine beschleunigte Reaktion. — Gerade die klassische Arbeit der Serumkrankheit gewann in neuester Zeit wieder auf einem ganz anderen Gebiet, nämlich für die moderne Auffassung des Scharlachs eine ganz ungeahnte Bedeutung. S. Meyer und Schloßmann schreiben (1923) in dieser Hinsicht folgendes: „...die weiteren Symptome des Scharlachs, das Exanthem, die Lymphdrüsen und Gelenkschwellungen, die Albuminurie, die Eosinophilie decken sich dann mit der typischen Überempfindlichkeitsreaktion des Menschen, der Serumkrankheit. Angina und Exanthem, die der Serumkrankheit fehlen, können die Analogie nicht umstoßen, da sie als lokale Reaktionen der Eintrittspforte aufzufassen sind und in diesem Sinne dem initialen Exanthem um die Seruminjektionsstelle entsprechen ... Die Analogie zwischen Scharlach und Serumkrankheit läßt sich aber auch auf die Mannigfaltigkeit der Symptome, das bunte Neben- und Nacheinander der Krankheitserscheinungen ausdehnen. ...Die verschiedene Allergie erklärt diesen Wechsel besser als die hypothetisch wechselnde Virulenz des fraglichen Erregers, besser als der Genius epidemicus, den schon Heubner ablehnte...“.

Es ist eine ganz spezifische Eigentümlichkeit des Pirquetschen Systems der Allergie, daß sie wie eine Kette in jedem einzelnen Gliede mit allen anderen Gliedern der ganzen Kette fest verbunden ist, wodurch sie durch ihre führenden Ideen eine wunderbar klare Orientierung erlaubt und einen ganz bestimmten geradlinigen Weg durch die verwirrende Vielheit der klinischen Erscheinungen weist.

6. Allergie beim Scharlach. Im Sinne der Pirquetschen Allergielehre müssen wir beim Scharlach das erste Kranksein vom zweiten Kranksein unterscheiden. In den ersten 2—3 Wochen der Scharlacherkrankung spielt sich das erste Kranksein ab, während welcher Zeit eben die Allergisierung des Körpers erst eingeleitet und ausgebildet wird. Pirquet nimmt auch bei Scharlach die Bildung von besonderen Antikörpern, „Erginen“, an, welche eben zu Beginn der dritten Krankheitswoche, d. h. nach Beendigung des ersten Krankseins im Vereine mit den sicherlich noch reichlich im Körper vorhandenen und besonders in den Drüsen aufgesammelten Krankheitserregern einen toxischen Körper erzeugen, der eben dann die Scharlachkrankheiten hervorbringt. Pirquets Schüler und Mitarbeiter, B. Schick, hat gerade dieses Sonderkapitel der Infektionskrankheiten im Lichte der Allergielehre durchforscht. Jedesfalls begann aber erst durch die Allergielehre eine ganz neue Epoche in der Scharlachforschung. Man versuchte es, immer mehr und mehr Symptome, und zwar auch solche des ersten Krankseins, als allergisch aufzufassen, für welchen Entwicklungsprozeß ich das Morosche „Anaphylatoxin“ und das „Vasodilatin“ von Biedl und Kraus kurz anführe. Die letzte Schlußfolgerung im Sinne der Allergie zog aber der ungarische Pädiater Szontagh, der auch schon das ganze erste Kranksein als eine hyperergische Reaktion ansieht, wobei das Scharlachexanthem selbst nur eine durch Bakterientoxine hervorgerufene allgemeine „Cutanreaktion“ eines bereits vor dem Krankheitsausbruche allergisierten Körpers wäre. Gerade in der letzten Zeit hat sich die Allergietheorie in der Scharlachlehre erst ganz durchgesetzt, wobei betont werden muß, daß trotz der noch verschiedenen Ansichten und schwankenden Nomenklatur der modernen Autoren die Allergielehre Pirquets nach wie vor die wesentliche und leitende Grundidee aller einschlägigen Scharlachforschungen ist und bleibt. Wir verweisen bei dieser Gelegenheit auf die diesbezüglich moderne Scharlachdarstellung von S. Meyer und A. Schloßmann (1923) im Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler - Schloßmann, die ganz auf die Allergielehre aufgebaut ist. Wie weitreichend der Einfluß der Allergielehre ist, ersieht man auch aus den neuesten Arbeiten und Mitteilungen über die sog. Dickreaktion beim Scharlach. Wieder ist es ein Schüler Pirquets, Fr. Gröer, dem es mit Benützung der Pirquetschen Anschauungen gelungen ist, zu zeigen, daß die vielbesprochene Dicksche Scharlachtheorie dringend einer wissenschaftlichen Überprüfung bedürfe. Aus den Arbeiten Gröers und seiner Schüler ergab sich ferner das interessante Ergebnis, daß die Dickreaktion im Wesen eine allergische Reaktion ist, aus welcher Erkenntnis für die Praxis der epidemiologischen Scharlachbekämpfung sehr wichtige Folgerungen sich ergeben. Gegen die so beliebten, aber leider meist ganz unklinischen und ganz kritiklosen prophylaktischen Massenbehandlungen nach Dick habe ich beim Scharlach besonders diesen Einwand zu erheben, daß es für die Gegenwart und besonders auch für die Zukunft eine Gefahr

bedeuten kann, den natürlichen Allergiezustand so vieler Kinder willkürlich zu verändern. — Zu einer ganz ähnlichen Auffassung ist unmittelbar nach Gröer auch Dochez gekommen, was wieder eine prinzipielle Übereinstimmung in der Auffassung des Scharlachs als einer allergischen Erkrankung bedeutet. Bei der Scharlachtheorie bemerken wir denselben Entwicklungsprozeß der Allergielehre, wie auch bei der allergischen Typhustheorie, nämlich die Tendenz zur zeitlichen Vorverlegung der allergischen Krankheitsreaktionen, bis endlich fast die ganze Krankheit als eine einzige große allergische Reaktion aufgefaßt wird (s. noch unter Typhus). Gerade mit Rücksicht auf die immer mächtiger werdende Allergieidee im Bereiche der gesamten Scharlachfrage schrieb Neufeld (1928) die folgende Würdigung der Pirquetschen Gedankenwelt: „Die Bedeutung einer Theorie erkennt man ja an ihren Früchten und so möchte ich darauf hinweisen, daß Pirquet auf Grund seiner Allergietheorie auf einem ganz anderen Gebiete eine Entdeckung vorausgesagt hat, die erst in den letzten Jahren gemacht worden ist, die Entdeckung nämlich, daß die Scharlacherkrankung durch ein Toxin bedingt, und daß die Scharlachimmunität eine antitoxische Immunität ist; Pirquet trennte daher den Scharlach seinem Wesen nach völlig von den Masern ab und stellte ihn neben die Diphtherie.“

7. Diphtherie. Pirquet erklärt die alten Erfahrungen Behrings an den Pferden, die trotz antitoxischer Immunität einer neuerlichen Injektion von ganz wenig Diphtherietoxin erlagen, durch die Verbindung einer gleichzeitig vorhandenen Immunität mit einer allergischen Überempfindlichkeit. Ferner machte Pirquet selbst auf die bei der Diphtherie vorhandene passive und auch aktive Allergie aufmerksam. Auf der Grundlage der Pirquetschen Tuberkulinreaktion und angeregt durch die Allergielehre hat Schick es begonnen, die cutanen Reaktionen des Diphtherietoxins bei Diphtheriekranken und diphtheriegefährdeten Kindern zu untersuchen. Die Diphtheriereaktion, unter dem Namen „Schickreaktion“ („Schicktest“) ist ein allgemein bekanntes Diagnosticum der Kliniken und der Ärzte geworden und hat sowohl für die theoretische Erkenntnis der Diphtheriekrankheit, wie auch für eine praktisch wirksame Prophylaxe (Amerika) schon äußerst wichtige Dienste geleistet.

8. Typhus. Die Typhusrezidiven scheinen einem ähnlichen Zeitgesetze unterworfen zu sein wie die Erscheinungen des zweiten Krankseins beim Scharlach. Wir wissen, daß ähnlich wie beim Scharlach, auch der Typhusranke sehr lange infektiös bleibt.

Im Gegensatz zum Scharlach ist uns beim Typhus der Krankheitserreger gut bekannt; wir können den Typhusbacillus nachweisen und züchten, wobei wir insbesondere aus unseren massenhaften Kriegserfahrungen immer wieder neu die Erfahrung gewannen, daß die Typhuserreger sehr lange Zeit im Harne und im Stuhle der Genesenen sich halten können. Somit sind auch für den Typhus, bzw. für seine Rezidiven allergische Reaktionen in hohem Maße glaubhaft. Bekanntlich geht diese Auffassung auf Pirquets Schüler Schick zurück. Von einiger Beweiskraft für die Richtigkeit dieser Ansicht scheint mir auch die klinische Beobachtung Umikoffs (1923) zu sein, welcher bemerkte hatte, daß die Typhusrezidiven weder infolge von „Erkältungen“, noch auch durch Verlassen des Bettes, noch auch infolge von „Diätfehlern“ und anderen äußeren

Einflüssen auftreten. Wie zuerst beim Scharlach, so macht sich auch beim Typhus das Bestreben bemerkbar, die allergischen Reaktionserscheinungen von der Dispositionsperiode der Rezidiven immer weiter nach vorne, d. h. gegen den eigentlichen klinischen Beginn der Erkrankung zu rücken. In dieser Hinsicht bringe ich ein sehr interessantes Referat des französischen Forschers V. de Lavergne vom 19. Kongreß der französischen Internisten (1927). Der erwähnte Autor unternahm es, die Erkrankungen, welche durch den Eberth'schen Bacillus (sowie auch durch den Bacillus paratyphi B und A, durch den Gaertner'schen Bacillus und durch den Bacillus faecalis alcaligenes) hervorgerufen werden, von dem Gesichtspunkte der Allergie aus zu beleuchten; er kommt hierdurch zu einer neuen, ganz einheitlichen und klaren Auffassung dieser vielgestaltigen Erkrankungen. De Lavergne unterscheidet den Typhus mit typischem wohl-bekanntem Verlauf („Fievre typhoide“) von der schweren septischen, meist letalen Typhusepticämie („Septicémie pure et grave“).

Den gesamten normalen Typhusverlauf erklärt er ganz im Rahmen der Pirquetschen Allergielehre in der folgenden interessanten Weise: Die Typhusbacillen werden wie andere corpusculäre Elemente auf dem Lymphwege von dem Darmtrakt aufgenommen; sie rufen in dem ursprünglich normalen Organismus im Laufe der Inkubationszeit eben als Erst-erkrankung eine gewöhnliche Entzündung der Mesenteriallymphstränge und Lymphdrüsen hervor; noch knapp vor dem eigentlichen klinischen Ausbruch des Typhus dringen die Bacillen auf diesem Lymphwege auch in die Blutzirkulation ein und werden nun in die verschiedenen Organe verstreut; sie finden aber auf diesem Wege jetzt einen schon veränderten, allergisierten Organismus vor (S. 124: „L'organisme devient en état d'allergie typhique“ ...), denn die Entzündung der Mesenterialdrüsen und der Lymphstränge hat die Entstehung von Antikörpern als Begleiterscheinung schon eingeleitet. Von den typischen Erscheinungen des Typhus läßt Lavergne höchstens nur die Milzschwellung noch als primären Ausdruck des Einbruchs der Bacillen gelten; die Kopfschmerzen, wie auch alle anderen Allgemeinerscheinungen sind nach ihm schon ein Ausdruck der Toxinwirkung, die Roseolen sind allergische Reaktionen der Haut, die Schwellungen und die Ulcerationen der Payerschen Plaques sind allergische Reaktionen auf die aus dem Blute in die Galle ausgeschiedenen und den Darm überschwemmenden Typhusbacillen (S. 127: „Comme au cours de la lente invasion de l'organisme (durch die Bacillen) leur presence a agi un titre d'antigène, un état nouveau d'allergie s'installe, et alors, alors seulement, se produisent lésions et signes fondamentaux“).

Im Gegensatz zu dem Typhus (dessen klinische Erscheinungen durch alle angeführten fünf Arten der Erreger hervorgerufen werden kann) steht die meist letal endende typhöse Septicämie; bei ihr können wohl Typhusbacillen im Blut gefunden werden, aber diese Septicämie verläuft unter demselben Bilde, wie jede andere Sepsis, läßt klinisch alle gewohnten typischen Typhus-symptome vermissen, wobei auch anatomisch die Entzündung der Mesenterialdrüsen sowie auch die Schwellung und Ulceration der Payerschen Plaques auffällt. Als Ursache dieses atypischen Verlaufes nimmt Lavergne Anergie an: „Le défaut d'allergie“; ferner p. 135 „Or, surprimons l'allergie et il ne reste plus qu'un état septicémique banal“. Dieser anergische Status kann durch Schwangerschaft, durch eine sonst irgendwie verminderte Reaktionsfähigkeit (beim Fetus oder Säugling) hervorgerufen werden; er kann aber auch durch eine höhere Virulenz der Bacillen oder vielleicht auch durch ihr Eindringen auf abnormalem Wege entstehen. — Ich führte diese Meinungen etwas ausführlicher an, um zu beweisen, wie sehr die Pirquetsche Theorie gerade in der letzten Zeit anerkannt wurde und wie reichlich sie Erfolge gezeitigt hat und immer noch weiter zeitigt.

9. Dysenterie. Ähnlich wie beim Scharlach oder auch wie beim Typhus hat man in der letzten Zeit und namentlich während der großen Kriegsepidemien auch bei der Ruhr Äußerungen der Allergie entdeckt. Der durch die vorangegangene bakterielle Infektion in seinen Reaktionen umgestimmte Körper reagiert allergisch auf die im Körper noch vorhandenen Krankheitserreger oder auch auf deren Stoffwechselprodukte. Ich selbst hatte während der verschiedenen Ruhrepidemien des Krieges und besonders im Sommer 1917 Gelegenheit, verschiedene „Komplikationen“ und „Rezidiven“ zu beobachten, die klinisch ganz den Eindruck von allergischen Reaktionen machten. Ich sah nämlich in der Dispositionsperiode nach der Dysenterie bis etwa zum 35. und 52. Krankheitstage z. B. akute Konjunktivitiden, welche interessanterweise die Einleitung zu „Komplikationen“ verschiedener Art bildeten (Periphlebitis, Polyarthritis postdysenterica usw.). Auch hier bei der Dysenterie sehen wir, wie die ersten Beobachtungen einer Allergisierung am leichtesten während der Recidiven selbst gemacht werden. Gestützt auf die Pirquetsche Allergielehre kann ich diese Rezidiven und Komplikationen nicht nur als allergisch erklären, sondern ich erblicke bereits auch bei der Dysenterie eine ähnliche Entwicklung der Allergietheorie, wie wir sie beim Scharlach oder beim Typhus schon mitgemacht haben. Mit zunehmender Kenntnis wird wahrscheinlich auch bei der Dysenterie die allergische Dispositionsperiode von der eigentlichen Rezidivzeit immer mehr und mehr gegen den Beginn der Erkrankung vorrücken. Auch für diese Annahme habe ich bereits eine exakte klinische Grundlage, indem ich auf die von mir und anderen beobachtete initiale Conjunctivitis beim Beginne mancher Dysenteriefälle hinweisen kann. Diese merkwürdigen (allergischen?) Conjunctivitiden pflegen nach meiner Beobachtung auch zu rezidivieren und leiten dann, wie schon oben erwähnt, auch noch andere allergische Reaktionen („Komplikationen und Nachkrankheiten“) ein. Gerade hier sehen wir, wie die Pirquettheorie noch am Werke ist, weitere Aufklärung zu bringen.

10. Parotitis epidemica. Beim Mumps konnte ich zuweilen beobachten, daß etwa 14 Tage nach der Erkrankung der einen Ohrspeicheldrüse unter hohem Fieber, schweren Allgemeinerscheinungen, unter Erbrechen, Fettdiarrhöen und heftigen Bauchschmerzen recht plötzlich ein Rezidiv an der anderen Ohrspeicheldrüse auftritt. Gerade die Plötzlichkeit und die Schwere der Erscheinungen geben mir die Berechtigung, diese ganz charakteristischen Parotitisrezidiven als allergisch aufzufassen. In manchen Fällen beobachtete ich bei der Zweiterkrankung der bisher gesunden anderen Ohrspeicheldrüse, die von der Ersterkrankung durch einen ganz symptomlosen Zeitraum getrennt ist, einen geradezu hyperergischen Charakter dieses „Rezidivs“, wobei es auch zu einer ganz akuten Pankreatitis kommen kann. Diese Pankreatitis fasse ich ganz ähnlich der allergischen Scharlachnephritis ebenfalls als allergisch auf. Beide Erkrankungen, die Parotitis-Pankreatitis und die Scharlachnephritis sind eben sekundäre, allergische Folgen eines durch die primäre Infektionskrankheit hyperergisierten Organismus. Eine ähnliche Betrachtungsweise gilt selbstverständlich auch noch für andere Drüsenreaktionen des Mumpses (Hoden, Eierstöcke, Brustdrüsen usw.).

11. Masern. In einer großangelegten Arbeit beschäftigte sich Pirquet selbst mit der Erklärung des gesetzmäßigen Ablaufes des Masernausschlages. Das Auftreten und das Absteigen des Masernausschlages befolgt nach Pirquet

die Regel, daß der Ausschlag um so früher erscheint, je näher die betreffende Hautstelle auf dem arteriellen Wege vom Herzen her erreichbar ist, je näher sie also den großen Gefäßen liegt und eine je bessere Blutzirkulation sie hat. Unter den umgekehrten Bedingungen tritt das Exanthem um so später auf, je weiter die betreffende Hautstelle vom Herzen entfernt liegt, einen je längeren Weg das Blut durch kleine Gefäße zurückzulegen hat und je schlechter überhaupt ihre Blutversorgung ist.

Dies ist die eine Hälfte der Pirquetschen Maserntheorie, von welcher Hälfte Mayerhofer (1922) nachweisen konnte, daß diese sozusagen mechanische Hälfte der Pirquetschen Maserntheorie die Teilerscheinung einer ganz allgemein giltigen biologischen Regel vorstellt, die bei jedem Saftstrom im menschlichen oder tierischen Körper, sowie auch im Gefäßsystem der Pflanzen beobachtet werden kann. („Regel der fraktionierten Ab-sättigung“.)

Die andere Hälfte der Pirquetschen Maserntheorie ist aber wieder ganz aus dem allergischen Gedankenkreise entnommen. Auf Grund von klinischen Beobachtungen, sowie auch von Vergleichen mit den Erfahrungen bei Variola und Vaccine entwickelte Pirquet die Hypothese, daß das Masernexanthem aus apotoxischen Reaktionen auf die (hypothetischen) Masernerreger besteht, die sich in den Hautcapillaren festgesetzt haben. Als Ursache dieser Fixation nimmt Pirquet rein hypothetisch eine Agglutination an, welche die Masernerreger erfahren, wenn sie die Capillaren eines mit Antikörpern gesättigten Hautbezirkes passieren. Diese Sättigung mit Antikörpern erfolgt nach Pirquet etwa nach der Art der Abgabe des Sauerstoffes aus dem arteriellen Blute, wobei die herznahen und stärker durchbluteten Körperbezirke mehr Antikörper binden, stärker agglutinieren und daher auch einen stärkeren Ausschlag bekommen. Das Masernexanthem ist also eine allergische Hautreaktion, wie denn auch Szontagh das Scharlaxexanthem als eine dem Masernausschlag irgendwie ähnliche Reaktion sich vorstellt.

Eine weitere Entwicklung erfuhr die Lehre von der Masernallergie gerade aus der Pirquetschen Kinderklinik selbst. So studierte z. B. H. Koch (1914) die Beziehungen der Masern zu anderen pathologischen Prozessen; gerade diese verschiedenen, während der Masernerkrankung zufällig ablaufenden pathologischen Prozesse werden durch das Allergie-, bzw. Anergiestadium der Masern in charakteristischer Weise beeinflußt: Das Prodromalstadium der Masern, charakterisiert durch die typische Leukopenie allergischer Prozesse vermindert z. B. alle entzündlichen exsudativen Prozesse (Eiterungen, Nephritis, maligne Granulome, Tuberkulinreaktion). Das zweite Masernstadium, d. h. das von Anergie begleitete Exanthemstadium beeinflußt besonders wieder andere allergische Prozesse wie z. B. die Tuberkulinreaktion, die Revaccination, die Erstvaccination, Varicellen, die Serumkrankheit und auch die Psoriasis vulgaris. In der dritten Phase der Masernerkrankung, welche die letzten Exanthemtage und die post-exanthematische Periode umfaßt, kommt es zu einer ganz charakteristischen Resistenzverminderung, wodurch gerade die Ausbreitung verschiedener anderer infektiöser Prozesse (Bronchitis, Enteritis, Otitis, Dysenterie, Diphtherie, Tuberkulose usw.) sehr begünstigt wird. — In allerjüngster Zeit (1927) erweiterte Hecht, wieder aus der Pirquetschen Klinik, den Geltungsbereich der Masernallergie noch insoferne, als er das „zweite Kranksein bei Masern“ beschrieb, einen Zustand, der eine Folge des Wiedererwachens der Reaktionsfähigkeit des Körpers nach Überwindung der den Masern eigenen anergischen Periode sei.

12. Rheumatismus articuloꝛum. Für den Gelenksrheumatismus hat Weintraud schon im Jahre 1913 die allergische Betrachtungsweise herangezogen. Er stellte sich vor, daß Fieber und Gelenksschwellungen — das sind eben die Hauptsymptome des akuten rheumatischen Anfalles — nur allergische Reaktionen des mit Bakterienproteinen sensibilisierten Organismus darstellen. Solange eben diese Stoffwechselprodukte der Bakterien immer wieder in den sensibilisierten Organismus gelangen, so lange wiederholen sich auch folgemäßig die rheumatischen Attacken. Diese Weintraudsche Theorie hat zuerst nur bei Keeser und kürzlich bei Julius Bauer (1923) Vertrauen gefunden. Insbesondere hat Julius Bauer Fälle veröffentlicht, in denen man einen Rheumatismus als eine ganz offensichtliche Überempfindlichkeit „anaphylaktoider“ Natur an den Gelenken erkennen kann. — An diese Anschauungen knüpfen die sehr interessanten Mitteilungen des tschechischen Anatomopathologen Kimla (1928) an, welche gerade deshalb so interessant sind, weil sie uns zeigen, daß auch schon in die pathologische Anatomie die Pirquetsche Lehre eingedrungen ist. —

Kimla leitet die verschiedenen Formen des Gelenksrheumatismus von der allergischen Reaktion des Gewebes in folgender Weise ab: Die Endocarditis maligna acuta entsteht bei Erstinfektion des Endokards durch Streptokokken. Die Endocarditis rheumatica entsteht bei Reinfektion des allergischen, bisher resistent gebliebenen Endokards. Die Endocarditis productiva deformans ist die Folge einer ganzen Serie von Reinfektionen des allergisch reagierenden Endokards. Die Endocarditis lenta ist die Reaktion des Endokards auf die Streptokokkeninfektion im Stadium der Anergie. Allerdings gibt Kimla zu, daß es sich in diesem letzteren Falle auch um einen mitigierten Erreger handeln könnte (1928). Syllaba meint, daß es bisher noch nicht erwiesen ist, ob der Erreger des Gelenksrheumatismus oder seine Toxine das Endokard direkt schädigen, gibt aber die Möglichkeit der angeführten allergischen Umstimmungen ohne weiteres zu und stellt auf Grund neu aufgenommenen Studien über die Endocarditis lenta die neue Theorie Kimlas sogar als „klinische Gewißheit“ hin. Der Kliniker Syllaba erklärt den Übergang der Endocarditis rheumatica in die Endocarditis maligna lenta ebenfalls wie der Anatom Kimla mit dem Umschlage der Allergie in Anergie. Auf Grund von 41 genau beobachteten Fällen von Endocarditis lenta maligna stellt Syllaba in Anlehnung an unsere Kenntnisse der Tuberkulose und Syphilis die klinische Lehre vom cyclischen Dreistadienverlauf der Endocarditis auf:

1. Stadium des akuten Prozesses;
2. Stadium des plastischen bis deformierenden chronischen Prozesses, bisweilen akut aber gutartig rezidivierend;
3. Stadium des malignen, nekrotisierenden, mit Sepsis endigenden Prozesses.

13. Pertussis. Seit wir die ätiologische Beziehung des von Bordet-Gengou entdeckten Bacillus zum Keuchhusten als erwiesen annehmen, lag der Gedanke nahe, mit dem Toxine des Bordet-Gengouschen Bacillus allergische Reaktionsversuche zu unternehmen. Wenn auch die von Neurath (1914) auf der Pirquetschen Klinik angestellten Untersuchungen zu keiner brauchbaren Cutanreaktion geführt haben, so ist doch der eingeschlagene Weg an und für sich erwähnenswert. Allergische Spontanreaktionen gehen aber im Körper der Pertussiskranken höchstwahrscheinlich vor sich; dies beweisen wohl auch die von Hecht neustens (1927) entdeckten undulierenden Fieberkurven im Verlaufe des Keuchhustens.

14. Allergien bei vielen anderen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren. Aus der Pirquetschen Klinik erschien erst vor kurzem (1927) eine recht interessante Arbeit von A. F. Hecht; bei verschiedenen

anderen als den bisher angeführten Infektionskrankheiten wurde auffallend häufig ein periodisch intermittierendes Fieber von undulierendem, paroxysmalen Charakter entdeckt.

Die Fieberperioden umfassen etwa vier bis sechs Tage und können mit dem ganz charakteristischen „fraktionierten“ Serumfieber verglichen werden. Hecht denkt dabei an allergische („ergische“) Schwankungen im Organismus. Dieses undulierende, allergische Fieber zeigt sich nicht allein beim zweiten Kranksein der Masern, sondern auch noch bei der kindlichen Osteomyelitis, bei der Pneumonie in Form von „gruppierten Nachfiebern“ im Gefolge von verzögerten Lösungen, bei Pleuritiden (kurzdauernde „allergische“ Pleuritiden), bei Empyemen, Lungenabscessen, katarrhalischen Pneumonien, rheumatischen Infektionen, bei der Lymphogranulomatose, beim Keuchhusten, bei der Hilusdrüsentuberkulose, bei Otitiden und auch im Verlaufe der Infektionskrankheiten der Haustiere (Rauschbrand mit fünftägigen Perioden, Druse der Pferde mit viertägigen Fieberperioden, Bronchopneumonie der Pferde, Beschälseuche der Pferde mit 12 bis 16tägigen Wellen, Hundestaupe mit kurzen Perioden usw.).

15. Allergie bei exotischen Infektionskrankheiten. Im wesentlichen ist selbstverständlich gar kein Unterschied zwischen den allergischen Reaktionen bei unseren gewöhnlichen Infektionskrankheiten und jenen bei seltenen tropischen oder sonstwie exotischen Infektionskrankheiten. Aber es liegt in der Natur der Sache, daß die Allergielehre auf diesem von der gewöhnlichen Forschung etwas abseits liegenden Gebiete später, oder aber erst in der Gegenwart zur Anwendung gelangt. — Italienische Forscher (Ascoli, Cristina und Corona 1912) bemühten sich, eine „allergische Serodiagnose“ auszubauen, die sie bei seltenen Infektionskrankheiten (z. B. Leishmaniosis) anwendeten. Kürzlich berichtete W. H. Hoffmann (1926) aus Havanna über eine allergische Reaktion bei Lepra nach den Injektionen von Chaulmoograpräparaten. Offenbar durch ein massenhaftes Zugrundegehen der Lepraerreger kommt es nach einer Anzahl von Injektionen zu plötzlichen, sehr starken, allergischen Rötungen und Schwellungen der leprösen Hautstellen, wobei Fieber und auch sonstige Störungen des Allgemeinbefindens eintreten.

Die Versuchung, diese Reaktion als den „Herxheimer“ der Lepra zu bezeichnen, liegt nahe. Nach Hoffmann bildet diese allergische Reaktion einen klaren Beweis für die Wirksamkeit der Lepratoxine, die einerseits im allergischen leprösen Gewebe Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, die andererseits aber auch die Heilungsvorgänge begleiten und veranlassen. Diese neue allergische Lepraeraktion wird nicht allein zur Beurteilung von therapeutischen Versuchen Bedeutung gewinnen, sondern auch als Diagnosticum und zwar zur Erkennung gerade der Frühstadien der Lepra, was für die Praxis der Leprabekämpfung äußerst wertvoll ist.

16. Allergie gegen andere Eiweißkörper nichtbakterieller Herkunft. Das Paradigma dieser Gruppe ist das Serumweiß artfremden Blutes. Aus äußeren Gründen ist aber die „Serumkrankheit“ im Beginne dieses Referates und abgesondert behandelt worden. Hier sollen nur die allergischen Reaktionen jener Eiweißstoffe kurz angeführt werden, die weder dem Serum des Blutes noch auch den Bakterien entstammen. Pirquet zählt in diese Gruppe die folgenden Stoffe und Gifte: Das Gift der Aktinien (Richtet 1902), Eiweißsubstanzen aus Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark (Wolff - Eisner 1904), Milch (Arthus, Rosenau, Anderson), Eiereiweiß, Erbsenextrakt, Pepton (Rosenau und Anderson), den wirksamen Stoff aus dem Satinholz, das Primelgift, den Buchweizenstoff, Insektengifte, Placentargifte und die Eiweißstoffe der Pollen verschiedener Gräser und anderer Pflanzen. In diese Gruppe

gehören auch die vielen alimentären Allergien, die gerade in der letzten Zeit ins zahlenmäßig riesige erweitert worden sind.

Ich erwähne bei dieser Gelegenheit besonders die Arbeiten und Forschungen der Amerikaner (Coca und seine Mitarbeiter). Ähnlich wie Dörr haben die Amerikaner den Pirquetschen Allergiebegriß so weit gefaßt, als es nur die ursprüngliche Begriffsbestimmung gestattet hat. Unter den Allergiebegriß fallen seither viele Krankheiten, die nunmehr den Namen „allergische Krankheiten“ tragen. Nach St. van Leeuwen (1928) versteht man unter dem Ausdruck „allergische Krankheiten“ solche pathologische Zustände, „deren Symptome durch bestimmte, von außen einwirkende — also exogene — Substanzen hervorgerufen werden, die als charakteristisches Merkmal aufweisen, daß sie nur bei bestimmten, sensibilisierten Individuen als Krankheitserreger wirken und bei normalen Personen gar keine oder jedenfalls ganz andere Symptome hervorrufen“. Mit Hilfe dieser auf die Pirquetschen Anschauungen aufgebauten Definition faßt man jetzt viele Krankheitszustände als allergisch auf und kommt damit der endlichen Erkenntnis dieser bisher vielfach ganz unklar gewesenen Krankheiten wesentlich näher. Zu diesen neuentdeckten allergischen Krankheiten gehören: Das Heufieber, die meisten Fälle des Bronchialasthmas, viele Fälle von Urticaria und Ekzem, Quinckes Ödem, bestimmte Fälle von Migräne und Menièrescher Krankheit, wahrscheinlich auch die Gicht (Lindemann und Storm van Leeuwen, Hajos und Mitarbeiter), manche Fälle von Epilepsie mit Urticaria (nach Kennedy, Gordinier, Keropola, Weißmann-Netter u. a.), die Eklampsie (Hynd, Kämmerer) und schließlich auch noch die Hypertonie- und Arteriosklerosekrankheiten. Insbesondere sind es die Arbeiten Funcks (1911, 1914, 1926), welche für die Hypertonie- und Arterioskleroseerkrankungen allergene Faktoren verantwortlich machen. Inzwischen haben sich dieser Ansicht auch noch eine Reihe weiterer Forscher angeschlossen (Anitschkoff, Fox, Hülse, Heteny, Kuczynski, Ssokoloff, Turan, Volhard u. a.); nach diesen Autoren können wir bei diesen Krankheiten annehmen, daß blutfremde Eiweißspaltprodukte den Körper allergisieren. Diese Allergene werden durch die Verdauungsorgane resorbiert, wobei sowohl der Schutzwall der Darmmucosa als auch der der Leber mehr oder weniger versagt. — In diese große Gruppe der Eiweißallergien (ohne Serum und Bakterien) gehören auch die Allergieäußerungen bei den verschiedenen parasitären Erkrankungen. Praktisch am wichtigsten erscheinen mir auf diesem Gebiete die Arbeiten von J. H. Botteri (1922 bis 1925) über die Echinokokkenanaphylaxie zu sein. Die Hydatidenflüssigkeit sensibilisiert den Menschen und auch die Tiere im Sinne der Allergie. Die Prüfung der Hautallergie ist ein wertvolles Diagnosticum für Echinokokkus beim Menschen und auch beim Rinde geworden. Die verschiedenen Arten von Echinokokkenanergie, der Ausschluß der Echinokokkenlipide bei den Allergiereaktionen und die Eosinophilie können hier des Raumes wegen nur cursorisch erwähnt werden. — Ferner gehören hierher auch noch die verschiedenen Allergien bei Helminthiasis, aus deren Kasuistik nur ganz kurz die im Kindesalter nicht unwichtige Askaridenallergie (Hegglin, 1929) erwähnt werden soll.

Mayerhofer rechnet in diese umfangreiche Gruppe der Allergien gegen organische Gifte nichtbakterieller Herkunft auch einen großen Teil der sog. „Schwangerschaftsreaktionen“ der Neugeborenen. Daß man mit autolyzierter Placenta bei der eigenen Species eine leichte Empfindlichkeit hervorrufen kann, wissen wir schon seit längerer Zeit aus Tierversuchen. Rosenau und Anderson (1909) nehmen auch eine Allergie der Mutter gegen ihre eigene Placentarsubstanz an. Wichtig für diese Frage ist auch noch, daß nach Otto die Jungen überempfindlicher Mütter durch etwa zwei Monate ihres Lebens selbst überempfindlich bleiben. In einer zu ganz anderen Zwecken unternommenen Arbeit gelangten v. Gröer und Kassowitz an der Pirquetschen Klinik zu der Überzeugung von einer „Allergie des Neugeborenen“, welche Meinung sie (1914) auch äußerten, ohne daß sie jedoch nach dem Stande unseres damaligen Wissens imstande gewesen wären, besondere klinische Beweise für ihre Meinung zu erbringen. Nur im allgemeinen konnte damals gesagt werden, daß der Neugeborene eine ungewohnte Empfindlichkeit, bzw. Immunität gegen

gewisse Erkrankungen aufweise. Diese beiden Autoren bedauern auch tatsächlich die dürftigen „Anhaltspunkte“, die ihnen damals (1914) zur Verfügung gestanden sind. Im Jahre 1926 wurde diese Frage neuerdings in Angriff genommen, und der Italiener Brusa konnte in seiner Arbeit über „Allergia congenita“ nachweisen, daß bei neugeborenen Menschen überhaupt sehr leicht allergische Reaktionen ausgelöst werden. So kommt es z. B. vor, daß nach einer vorangegangenen Serumtherapie der Mutter schon die erstmalige Einspritzung desselben artfremden Serums beim Neugeborenen eine Allergie in Form einer verkürzten Inkubationszeit der Serumerscheinungen erkennen läßt. Weniger diese Vorarbeiten als vielmehr die äußere Ähnlichkeit des Neugeborenenausschlages (Erythema toxicum neonatorum — Leiner) mit den morbillösen Formen des Serumexanthems bestimmten Mayerhofer (1924/25 in seinem serbokroatischen Lehrbuche der Pädiatrie) die bisher angenommene „dyspeptische“ Ursache dieser Neugeborenenausschläge zu verwerfen. Mayerhofer vereinigte die Brustdrüsenschwellung, die sog. Vaginalblutung und die Genitalödeme zusammen mit dem toxischen Neugeborenenexanthem zu der ätiologisch einheitlichen Gruppe der sog. Schwangerschaftsreaktionen. In einer weiteren Arbeit stellte (1927) Mayerhofer gemeinsam mit Lypolt-Krajnović die neue Theorie von der allergischen Natur der toxischen Exantheme der Neugeborenen und überhaupt der ganzen Neugeborenenzeit auf. Nach den Vorstellungen dieser beiden Autoren gehen von der Mutter schon auf den Embryo Eiweißstoffe über, welche als körperfremde und teilweise auch als toxische Substanzen den kindlichen Organismus bereits in utero umstimmen, d. h. im Sinne Pirquets allergisieren. Zu völlig eindeutigen Allergiereaktionen kann es aber beim Embryo selbst noch nicht kommen, solange noch die Placenta als jecor intrauterinum entgiftend wirkt. Erst infolge Wegfalles der placentaren Entgiftung nach der Geburt können die noch im Neugeborenen vorhandenen Spuren dieser Eiweißstoffe, oder die während der Geburt selbst übergangenen eiweißartigen Toxine allergische Reaktionen hervorrufen, das ist eben vor allem das Erythema toxicum auf der Haut und eine Eosinophilie im Blute. Bei den während des Exanthems untersuchten Neugeborenen stellten Mayerhofer und Lypolt-Krajnović in 66,7% ihrer Fälle eine relative Eosinophilie im Blute fest. Sie vertreten die Meinung, daß die Eosinophilie eine ganz charakteristische Begleiterscheinung der Allergie in allen ihren Formen ist und messen nicht nur dem toxischen Neugeborenenexanthem infolge der es so oft begleitenden Eosinophilie allergischen Charakter bei, sondern sie fassen überhaupt, was hier nochmals betont sei, die ganze allererste Lebenszeit der Neugeborenen als typisch allergisch auf.

Weitere Beweise für die Wertigkeit der Allergielehre gerade für die biologisch so wichtige und interessante Neugeborenenzeit lieferte (1928) Mayerhofers Schüler und Mitarbeiter L. Lemež, ebenfalls aus der Zagreber Kinderklinik. Außer Bestätigungen der Arbeiten von Mayerhofer-Lypolt-Krajnović konnte Lemež bei den Neugeborenen auch noch einen allergischen Milztumor und eine typische allergische Leukopenie nachweisen.

Einzelheiten will ich umgehen; aber auch aus dem bisher Gebrachten ersieht man, welche große und ganz umstürzende und doch wieder aufbauende Wirkung die Pirquetsche Idee allein auf dem eben besprochenen Teilgebiete des Wissens entwickelt hat.

Abgesehen von den vielen einzelnen Abhandlungen mit fortwährend neuen Bereicherungen werden aber gerade in der Gegenwart diesem Gegenstande ganze Bücher gewidmet. Hier will ich nur die Neuauflage (1928) der „Allergischen Krankheiten“ von W. St. van Leeuwen, und das Werk „Allergische Diathese und allergische Erkrankungen“ von Kämmmerer (1926) erwähnen. Auch eine Zeitschrift für „Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten“ begann 1928/29 zu erscheinen.

17. Allergie gegen nichteiweißartige Stoffe. Die Forschung in der letzten Zeit ist bestrebt, alles zu erfassen, was überhaupt noch als allergene Substanz wirken kann. Nach den Untersuchungen über die Allergien infolge der Eiweißkörper, der Toxine und der bakteriellen Erkrankungen bleiben noch viele Stoffe anderer Art übrig, die bei entsprechender Versuchsanordnung an geeigneten (empfindlichen) Menschen oder Tieren allergische Symptome erkennen lassen. Wir wissen, daß die manchen mechanischen, thermischen, chemischen und photodynamischen Einflüssen ausgesetzt gewesene Haut auf eine neuerliche Einwirkung derselben Art oft anders als normal reagiert, was vielleicht das Verständnis der allergischen Erscheinungen nach Anwendung rein chemischer Medikamente erleichtern dürfte. Philippson ist es (1909) gelungen, beim Hunde mittels Morphineinspritzungen in die Haut Urticaria zu erzeugen. Hiermit war nun eine einfache Reaktion gefunden, um bei primär wirkenden, chemischen Giften die allergischen Hautphänomene zu studieren. Klinisch haben sich schon Jadassohn und L. Rothe (1914) sowie auch A. Stauber-Lehndorff mit der Atropin- und Morphinallergie der Haut beschäftigt. An der Pirquetschen Klinik studierten besonders v. Gröer und Hecht (1919—20) sowie auch Hecht (1920) die pharmakodynamischen Cutanreaktionen des Menschen. Hecht beobachtete namentlich die Morphinallergie der menschlichen Haut; gerade diese Allergie besitzt mit Rücksicht auf den Morphinismus auch eine praktische Bedeutung. Hecht fand nämlich, daß die Haut von Morphinisten gegen die Einverleibung von Morphin verändert und zwar unterempfindlich reagiere. H. Kogerer wandte nun (1920) die allergische Morphinprobe auf der neurologischen Klinik an, um bei hartnäckig leugnenden Patienten den tatsächlichen Morphinmißbrauch objektiv festzustellen. — Eine Übersicht über alle Hautfunktionsprüfungen, welche nicht allein die diagnostischen Toxinreaktionen z. B. bei Diphtherie und bei Scharlach umfassen, sondern insbesondere die in dieses Kapitel gehörenden „Pharmakodynamischen Reaktionen“ beschreiben, ist in der Monographie O. Moogs enthalten.

18. Allergie in der Dermatologie und Venerologie. Die Beziehungen der Allergie zur Lehre von den Haut- und Geschlechtskrankheiten gehen bis auf Pirquet selbst zurück. In der zweiten Bearbeitung der Allergie in den Ergebnissen für innere Medizin und Kinderheilkunde (1910) berichtet Pirquet über allergische Reaktionen bei der Sporotrichose, bei verschiedenen Hyphomycetenerkrankungen (Trichophytie und Favus), bei Lepra, Aktinomykose und besonders auch bei der Syphilis. Hinsichtlich der letzteren Erkrankung verweise ich besonders auf das unter 3. (Allergie bei Lues) Gesagte. — Es war auch naheliegend, daß die Allergielehre mit ihrer klassischen Cutanreaktion die anfänglichen Beziehungen zur Dermatologie rasch erweitern wird. Tatsächlich wurden auch mit der Zeit die Verbindungen der Dermatologie mit der Allergie so reichlich, daß R. Doerr zum 14. Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft (1925) gebeten wurde, ein Referat „Über Allergie und allergische Hauterkrankungen“ abzustatten. Schon 1926 erschien ein gerade

wegen seiner die Allergie besonders berücksichtigenden Darstellungsweise recht interessantes dermatologisches Fachbuch von G. A. Rost. Von sonstigen Vertretern der Dermatologie und ihrer Schulen, welche die Allergie in das Rüstzeug ihrer modernen ätiologisch-pathogenetischen Betrachtungsweise aufgenommen haben, nennen wir insbesondere B. Bloch, Baagöe (Kinder), J. Jadasohn, Fr. Kogoj, Török, Lehner, Rajka, Pogány, Ramel, Biberstein, Werner Jadasohn, Königstein, Urbach, M. Jeßner, Martenstein, Heinrich Hoffmann, Perutz, Planer, Hazen, Tonton, Dujardin und noch viele andere, besonders jüngere Dermatologen. Die Milben- und Pilzkrankungen der Haut, Ekzem, Prurigo, Urticaria und Strophulus werden gerade in der Gegenwart im Lichte der Allergielehre neu studiert.

19. Pathologische Anatomie und Allergie. Auf diesem Gebiete nenne ich besonders die originellen Arbeiten des tschechischen Pathologoanatomen Kimla, dessen anatomische Arbeiten über die verschiedenen „Terraine“ den Ausgangspunkt wichtiger und vielversprechender Arbeiten der Prager Schule vorstellen. Kimlas Mitteilungen über die Endocarditis rheumatica haben wir schon beim Rheumatismus articulorum (sub 12) besprochen. In seiner ausführlichen Arbeit über „Die Reaktivitätsänderung des Organismus gegen pathogene Impulse“ steht Kimla (1927) vollends auf dem Boden der Allergie. Die in der Tuberkulose von den Franzosen aufgestellte und von Kimla angenommene Einteilung 1. Terrain vierge, 2. Terrain neuf und 3. Terrain virulisé umfaßt eben nichts anderes als verschiedene Reaktionsgrade der Allergie. Für die Syphilis kann man ebenfalls ähnliche Reaktionsabstufungen annehmen. Jedes dieser Terraine reagiert in anderer Weise auf ein gegebenes infektiöses Agens (vorausgesetzt gleiche Virulenz, gleiche Qualität und gleiche Applikation). Im allgemeinen kann man sagen: Je mehr der Organismus im Momente der Infektion den Charakter eines Terrain vierge besitzt, um so mehr herrschen exsudative Vorgänge vor, um so verderblicher ist aber auch der Einfluß auf den ganzen Organismus. Andererseits wieder, je mehr der angefallene Organismus sich im Zustande eines Terrain virulisé befindet, desto stärker herrscht die terminale Phase der Entzündung vor (Neubildung von fibroblasto-vasculärem Gewebe). Die intermediäre Phase schwankt zwischen beiden Extremen und ist von außerordentlicher Bedeutung für die Schaffung der Immunität.

Die Reaktion des Terrain virulisé wird für gewöhnlich ganz allgemein als allergisch bezeichnet. Diese Beziehung scheint nach Kimla jedoch nicht ganz zutreffend. Denn bei allen den angeführten Terrains macht die Entzündung (hervorgerufen durch das spezifische Agens) alle drei Phasen derselben durch. Verschiedenheiten ergeben sich durch die Dauer und Intensität der einzelnen Phasen. Im Terrain vierge und neuf dominiert die primäre, im Terrain virulisé die terminale Phase der Entzündung, im letzteren Falle allerdings nur bei typischen Kranken, denn die Allergie des Organismus ist kein irreversibler Zustand. So geht z. B. bei fehlendem Impuls der allergische Organismus wieder in den Zustand eines Terrain neuf über. Des weiteren kann der Organismus durch interkurrente Krankheiten seine allergischen Eigenschaften verändern, oder auch vorübergehend ganz einbüßen (Varicella, Morbilli, Pertussis, Grippe usw.).

Kimla beachtet vor allem die Phasen der reaktiven Entzündung. Dadurch werden so manche Vorgänge, die bisher nicht verstanden oder falsch ausgelegt

wurden, verständlich. Der tuberkulöse Prozeß im Kindesalter hat z. B. seinen eigenartigen Verlauf nicht etwa deswegen, weil er sich in einem schwächlichen und in einem besonders disponierten Organismus abspielt, sondern vielmehr weil sich der angefallene Organismus im Zustande des Terrain vierge oder virulisé befindet. Auch die Tuberkulose des Erwachsenen spielt sich in ähnlicher Weise wie beim Kinde ab, sobald es sich um eine Erstinfektion handelt, also um einen Vorgang im Terrain neuf. Andererseits wieder zeigt die Tuberkulose des Erwachsenen einen ganz charakteristischen Entwicklungsgang, wenn es sich um eine Reinfektion, also um eine tuberkulöse Entzündung im Terrain virulisé handelt. — Die Primärinfektion mit der *Spirochaeta pallida* ruft den charakteristischen Primäreffekt hervor. Die Reinfektion dagegen erzeugt ein Gumma, wie dies Finger und Landsteiner sowie auch andere am Menschen nachweisen konnten.

Diese auf die Allergie aufgebaute Hypothese Kimlas von der Veränderlichkeit der Reaktivität der Gewebe dürfte auch die anatomischen Vorgänge anderer Krankheiten als nur der Tuberkulose und der Syphilis klären und dem Verständnis näher rücken. Von diesem Standpunkt aus wären noch zu revidieren die pathologische Anatomie und die Pathologie der Endokarditis, Phlebitis, Pneumonie, des Malleus, Anthrax, der Aktinomykose, des Skleroms, Typhus abdominalis mit besonderer Berücksichtigung der Typhome und der geringen Vernarbung der oft ausgedehnten und tiefen Ulcerationen in der Darmwand und ganz besonders die anatomische Beziehung zwischen Scharlach und Nephritis u. a. m.

Im Tierversuche erzielte Kimla am immunisierten und allergischen Meer-schweinchen durch mehrere aufeinanderfolgende Revaccinationen Kachexie der Tiere, da schließlich die Reaktionsfähigkeit wohl aller Systeme unterdrückt war.

Zwei andere Autoren (F. Kauffmann und K. Eichenberg) vertreten die originelle Auffassung der örtlich-entzündlichen Reaktionsform als Ausdruck allergischer Zustände, wobei sie bei der Pneumonie zu einer neuen immunbiologischen Stadieneinteilung gelangen. Auch Friedberger fand bei der lobären Pneumonie in der Schnelligkeit der Exsudatbildung und in dem streng gesetzmäßigen Verlauf der typischen Fälle eine Ähnlichkeit mit gewissen Vorgängen allergischer Natur. — Durch Inhalation von artfremden Seren bei Tieren, die mit dem gleichen Serum sensibilisiert waren, lassen sich sog. anaphylaktische Pneumonien hervorrufen, die einige Ähnlichkeit mit der lobären Pneumonie haben, nur daß hier immer beide Lappen befallen sind und daß die seröse Ausschüttung überwiegt. Nach Lauche (1927) ist bei der lobären Pneumonie das Gewebe weniger stark sensibilisiert; außerdem wird die lobäre Pneumonie erst durch Ansiedlung von Keimen und infolge Resistenzverminderung in irgend einem Lappen hervorgerufen. Nach Lauche ist ein allergischer Zustand in Bezug auf die Pneumokokken (Pneumokokkeneiweiß) die wichtigste Vorbedingung für das Zustandekommen der lobären Pneumonie. Das plötzliche, schlagartige Auftreten der lobären Pneumonie und die überaus heftige Reaktion läßt an einen Vorgang in einem sensibilisierten Körper denken. Stillmann und Brauch konnten lobäre Pneumonie bei Mäusen erzeugen, wenn dieselben gegen den betreffenden Pneumokokkus teilweise immunisiert oder gegen einen anderen Pneumokokkustypus vollkommen immunisiert waren.

Diese Theorie, daß die lobäre Pneumonie eine allergische Reaktion ist, die nur in einem sensibilisierten Körper vor sich geht, erklärt nach Lauche auch die Tatsache, daß man bei Säuglingen erst vom 5. Lebensmonat an die lobäre Pneumonie antrifft (Finkelstein). Die Tatsache, daß in der Literatur 9 Fälle von angeborener lobärer Pneumonie bekannt sind und zwar mit gleichzeitiger Erkrankung der Mutter an lobärer Pneumonie, erklärt Lauche in der Weise, daß wie die Immunität oder die Anaphylaxie, so auch die Fähigkeit zur lokalen hyperergischen Reaktion (Gerlach) diaplacentär übertragen wird. Da diese Reaktionsfähigkeit nur passiv übertragen wird, so geht sie nach der Geburt, besonders bei künstlicher Ernährung wieder sehr rasch verloren. In gleicher Weise wird nun bei der lobären Pneumonie der Mutter auch der Neugeborene diaplacentär beeinflusst, so daß er in ähnlicher Weise wie diese reagiert; nur geht dabei der Organismus infolge zu starker Beanspruchung zugrunde. Ist aber die Mutter, wie dies gewöhnlich der Fall ist, immun gegenüber Pneumokokken, so erkrankt auch das Kind nicht, obwohl es mit Pneumokokken infiziert worden ist (Aspiration usw.). In den gar nicht so seltenen herdförmigen Pneumonien der Neugeborenen finden sich auch gewöhnlich nur Streptokokken, Staphylokokken, während man bei der seltenen lobären Pneumonie der Neugeborenen immer Pneumokokken antrifft. Mit steigendem Alter findet man dann immer zahlreicher Pneumokokken auch in den kleinen herdförmigen Pneumonien, weil die von der Mutter passiv übertragene Immunität gegenüber Pneumokokken schon verschwunden ist. Dann erst ist eine erneute Infektion mit Pneumokokken möglich und damit die aktive Erwerbung einer Sensibilisierung gegenüber Pneumokokkeneiweiß. — Zum Zustandekommen der lobären Pneumonie sind also nach Lauche notwendig:

1. Sensibilisierung des Körpers gegen Pneumokokkeneiweiß (Allergie).
2. Auslösender Faktor, das ist eine andere Erkrankung, Vergiftung oder „Erkältung“ usw.
3. Virulenz des Erregers; wird bedingt durch die: a) herabgesetzte Resistenz des Organismus, oder b) erhöhte Virulenz des Erregers.
4. Die Infektion vom Blutwege aus ist wenig wahrscheinlich, da in der Regel nur ein einziger Lungenlappen ergriffen wird. Viel mehr kommt die lobäre Pneumonie beim Neugeborenen durch Resistenzverminderung und Aspiration von pneumokokkenhaltigen Stoffen zustande.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die lobäre Pneumonie in einem sensibilisierten Körper entsteht. Die Sensibilisierung findet in den ersten extrauterinen Lebensmonaten statt. Dies erklärt auch die Tatsache, daß lobäre Pneumonien eigentlich erst vom 5. Lebensmonate an auftreten (Finkelstein). Die Sensibilisierung gegen Pneumokokkeneiweiß kann aber gegebenenfalls auch diaplacentär von der Mutter aus auf das Kind übertragen werden, wenn die Mutter die entsprechende Reaktionslage aufweist. Die Mutter ist dann so gut wie immer, ebenfalls an lobärer Pneumonie erkrankt. Die lobäre Pneumonie ist daher eine allergische Reaktion, die in einem sensibilisierten Körper vor sich geht. — Hierher gehört auch noch die interessante Tatsache, daß Personen, welche mehrere Pneumonien mitgemacht haben, auch sonst noch andere allergische Erscheinungen zeigen (Schick, 1928).

20. Hämatologie und Allergie. Die moderne Lehre vom Blute hat gerade auf dem Gebiete der Allergie neue Fragestellungen gefunden. Pirquet selbst

hat mit Schick für die Serumkrankheit die Frage studiert und durch Bianca Bienenfeld (1907) bearbeiten lassen. Der wesentliche und grundlegende Befund aus der Arbeit Bienenfelds über das Verhalten der Leukocyten bei der Serumkrankheit ist die nach einem Leukocytenanstieg der Inkubationszeit später einsetzende Leukopenie; dies ist der erste Befund der „allergischen Leukopenie“ der späteren Autoren. Diese Leukopenie ist charakterisiert durch die plötzlich eintretende und längere Zeit anhaltende Zahlenverminderung der neutrophil granulierten polymorphkernigen Leukocyten. Das reichliche Vorkommen der Übergangsformen und großen Mononucleären gegen Ende der Leukopenie läßt mit Wahrscheinlichkeit einen Rückschluß auf einen Zerfall der Leukocyten während der Serumkrankheit mit nachfolgender Regeneration zu. Dieser wichtige Befund Bienenfelds bei der Serumkrankheit reiht sich an die übrigen damals bekannten Leukopenien nach der Injektion von Bakteriengemischen, Reinkulturen, Bakterienaufschwemmungen, Proteinen, Extrakten und Toxinen von Bakterien an. In allerletzter Zeit (1928) fand L. Lemež beim Studium der von Mayerhofer entdeckten klinischen Erscheinungen der Neugeborenenallergie eine allergische Leukopenie im Verlaufe des als allergisch angesprochenen Erythema toxicum neonatorum — Leiner. Ein weiterer hierher gehörender Befund ist die Entdeckung eines mit dieser leukopenischen Reaktion einhergehenden Milztumors, der nach Lemež bei etwa $\frac{3}{4}$ aller untersuchten Neugeborenen vorkommt.

Ein zweiter, ebenso wichtiger Blutbefund wie die allergische Leukopenie ist die allergische Eosinophilie. Schon durch Schlecht (1912) sowie durch Schlecht und Schwenker wurde die Meinung vorbereitet, daß die Eosinophilie als gemeinsames Merkmal aller Überempfindlichkeitsreaktionen angesprochen werden kann. Etwas später schrieb E. Schwarz (1914), daß die eosinophilen Blutzellen gewissermaßen Reaktionsprodukte des Körpers darstellen, welche mit der allergischen Reaktion in Analogie zu setzen seien. Man glaubt, daß gerade die in den Eosinophilen enthaltenen Granulationen es sind, welche an den Abwehrvorgängen des Körpers in hervorragender Weise beteiligt sind und bemühte sich, die eosinophilen Leukocytengranula auch makrochemisch darzustellen (Petry 1912, Neumann 1924, Neumann-Zimonjič 1924). — Die Auffassung, daß die eosinophilen Zellen an den Abwehrvorgängen des menschlichen Körpers und auch an seinen verschiedenen Zuständen der Überempfindlichkeit in ganz typischer Weise teilnehmen, wird auch gegenwärtig von den meisten Ärzten vertreten.

Ich muß jedoch betonen, daß die Frage des Verhältnisses der Eosinophilie zur Allergie durchaus noch nicht in allen Teilen vollkommen klar und eindeutig beantwortet werden kann. Bei dieser Gelegenheit weisen wir wieder auf Doerr hin, der (1926) ausdrücklich festgestellt hat, daß es kein Symptom gibt, das an und für sich bei idiosynkratischen Störungen aller Art ganz sicher pathognomonisch wäre. Jedes Symptom kann nämlich einerseits im Einzelfalle fehlen und jedes Symptom kann andererseits wieder auch auf einer ganz anderen als allergischen Grundlage entstehen. Dies gilt nicht allein für den eosinophilen Bronchialkatarrh, für das echte Bronchialasthma, für Conjunctivitis und Rhinitis, für die Urticaria, das Quinckesche Ödem und andere Äußerungen der Überempfindlichkeit, sondern auch gerade für die Eosinophilie des Blutes selbst. Doch hebt Doerr selbst hervor, daß die Zahl der eosinophilen Zellen im idiosynkratischen Anfall zuweilen sehr beträchtlich erhöht gefunden werden (5—30% der Leukocyten). Wiederholte Zufuhr artfremden Eiweißes bewirkt lokale oder allgemeine Eosinophilie (Schlecht, Miracapillo u. a.), welche sich nach dem anaphylaktischen Shock bei Hunden und Meerschweinchen

entwickeln kann (Ahl und Schittenhelm). Eosinophilie wird aber nicht bloß durch Eiweißantigene (Eiweiß, Hämoglobin, Globin, Fibrin usw.) hervorgebracht, sondern auch durch nicht anaphylaktogene höhermolekulare Eiweißabbaukörper. Über den Zusammenhang der Eosinophilie nach wiederholten Injektionen von Eiweißantigen mit der Anaphylaxie bestehen noch verschiedene Meinungen. Schlecht und Schwenker denken an eine sehr enge ursächliche Beziehung zwischen dem anaphylaktischen Shock und der Bluteosinophilie; sie glauben, daß das angenommene anaphylaktische Gift „eosinophilogen und eosinotaktisch“ wirkt. Weinberg und Séguin hingegen sehen darin lediglich nur eine Koinzidenz und stellen sich vor, daß das Antigen auf die sensibilisierten Organe der Blutbereitung (Knochenmark) unmittelbar reizend einwirke. Die Bluteosinophilie hätte demnach einen ähnlichen Mechanismus, wie die von Pick und Hashimoto gefundenen Leberveränderungen oder etwa auch wie die anaphylaktische Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur nach Dale.

Von Erkrankungen, bei denen eine Eosinophilie vorkommt, wollen wir insbesondere jene hervorheben, die mit Haut- und Schleimhauterscheinungen einhergehen. Wir erwähnen hierbei: Pemphigus, Urticaria, Prurigo, Psoriasis, Frühjahrskatarrh und von den Körperkonstitutionen die für uns Kinderärzte so wichtige exsudative Diathese Czernys. Gerade diese Erfahrung, daß eine Anzahl wesentlich konstitutionell mitbedingter exsudativer Erscheinungen (Ekzembereitschaft, Neigung zu Lichen, Urticaria, Asthma usw.) mit Eosinophilie verknüpft zu sein pflegt, hat bei Ärzten ernste Beachtung gefunden. Man nimmt demnach auch einen ursächlichen Zusammenhang an zwischen Hypereosinophilie einerseits und andererseits zwischen „uratischer Diathese“ (Reicher und Stein), „Lymphatismus“ (v. Neusser, Wiesel, v. Pfaundler) und auch zwischen der Czernyschen Diathese (Henry, F. Helmholz, Langstein, Putzig, Rosenstern, Samelson, v. Strümpell u. a.). Stäubli stellte sogar den neuen Sammelbegriff einer „eosinophilen Diathese“ auf. Auch Finkelstein weist in seinem Lehrbuche (1924, S. 822) besonders auf die Beziehungen zwischen dem Säuglingsekzem und der Eosinophilie hin. In solchen Fällen wächst der Prozentsatz der eosinophilen Zellen über die normale Höhe von 2—4% weit hinaus und erreicht 10—20%. — Auch jenes Krankheitsbild, das neben anderen analogen Zuständen seinerzeit Pirquet zu seinem Begriffe der Allergie geführt hatte, nämlich die Serumkrankheit, hat Beziehungen zur Eosinophilie. So fand gerade neuerdings A. Schittenhelm (1926), daß bei Erwachsenen neben Fällen mit völlig normalem Verhalten der Eosinophilen es doch auch Fälle gibt, bei denen die Eosinophilen „einige Zeit lang“ vermehrt sind (bis zu 8%). Die neuesten Untersuchungen von Baar (1927) über allergische Eosinophilie ergab wiederum, daß die eosinophile Reaktion nach Seruminjektionen „im allgemeinen den von Pirquet und Schick für die Serumkrankheit erkannten Gesetzen folgt“. Auch nach der Einspritzung von artfremdem Eiweiß, beim anaphylaktischen Shock und bei der Vaccination tritt nach Schlecht, Brösamler und Schwan eine oft hochgradige Eosinophilie auf. Auch der Scharlach wird von einer mitunter recht starken Eosinophilie begleitet. Wieder auf die zu beweisende Hypothese von der allergischen Dignität der Eosinophilie zurückgreifend, wollen wir bei den beiden zuletzt gebrachten Beispielen — bei der Blatternimpfung und beim Scharlach — für unsere Zwecke hervorheben, daß gerade jene beiden Zustände besonders reich an allergischen Momenten sind. Übrigens mehren sich in letzterer Zeit auch bei anderen Infektionskrankheiten die Befunde einer Hypereosinophilie, und zwar bezeichnenderweise gerade in der für die

Allergie am meisten in Betracht kommenden Genesungszeit oder auch im chronischen Stadium. — Hierher gehören auch die Blutbefunde von Mayerhofer-Lypolt-Krajnović (1927) über die relative Eosinophilie und die von Lemež (1928) über die absolute Eosinophilie des allergischen Neugeborenenexanthems. Durch diese eben erwähnten Blutbefunde und durch ihre enge Beziehung zu den verschiedenen allergischen Symptomen des Neugeborenen ist auch die bisherige Unklarheit in den Befunden der Hypereosinophilie der Neugeborenen erklärt. — Von der in der letzten Zeit eingehender studierten Eosinophilie bei den verschiedenen Parasiten des Menschen, wollen wir hier die Arbeiten Joh. Hugo Botteri (1922—1925) über die Echinokokkenanaphylaxie erwähnen. Die Eosinophilie der Echinokokkusträger faßt Botteri mit E. Schwarz als einfache anaphylaktische Reaktion auf. Es gelang Botteri, durch lange fortgesetzte Intracutanimpfungen an Echinokokkusträgern oder auch an den nach Echinokokkus Operierten eine außerordentliche Steigerung der Eosinophilie hervorzubringen. Die Flüssigkeit der Echinokokkusblase sensibilisiert demnach den Menschen im Sinne der Allergie. Ferner fand Botteri bei der histologischen Untersuchung der durch Echinokokkusantigen hervorgerufenen Intracutanreaktion auch eine starke lokale Eosinophilie.

Wie wenig — trotz der großen Flut der hierher gehörigen Arbeiten — dieses neugewonnene Arbeitsgebiet der Allergie erschöpft ist, zeigt wieder eine neue, aus der Pirquetschen Klinik erschienene Arbeit von Helmreich (1928) über die Beurteilung des immunbiologischen Zustandes bei der Tuberkulose mit Hilfe der neuen Methodik des „lokalen Blutbildes“. Das lokale Blutbild der Tuberkulinpapel läßt z. B. in den verschiedenen Stadien der Tuberkulose große quantitative Unterschiede erkennen, wodurch man vielleicht einmal zu exakten Anhaltspunkten für die Prognose und Therapie der Tuberkulose gelangen dürfte.

Sehr interessant ist ferner auch die Stellungnahme Pelnař zu dem pathogenetischen Problem der akuten Leukämie. Pelnař betrachtet (1928) die myeloide wie auch die lymphoide Leukämie im Lichte der Allergie, indem er sie in eine ursächliche Beziehung zu einer Änderung der Reaktivität des Gewebes zu bringen sucht. Als Schulbeispiel einer Reaktivitätsänderung von Geweben führt Pelnař die bekannte Teerschädigung der Haut an. Teer ist ein völlig unspezifisches Mittel der Hautreizung. In der Regel ruft er nur eine einfache Hyperämie und eine Schwellung der Haut hervor. Mitunter bewirkt aber der Teer auch eine proliferative, aber immerhin noch reversible Entzündung, die jedoch schließlich in progressive Wucherung mit Metastasenbildung übergehen kann. Das Agens bleibt immer dasselbe, es ändert nicht seine „Virulenz“, dagegen ändert sich infolge der wiederholten Einwirkung ein und derselben Schädlichkeit die Reaktivität des Gewebes.

Nach Pelnař kommt es zu analogen Vorgängen wie im Beispiele der Teerwirkung, auch im hämatopoetischen System. Ein und dasselbe Agens bewirkt das erstmal nur eine Leukocytose reifer Leukocyten; später kommt es infolge ungenügender Blutregeneration zu einer Leukocytose mit teilweise unreifen Blutkörperchen; infolge akuter und überstürzter regenerativer Reaktion mit hohen Leukocytosen, nimmt die Regeneration im weiteren Verlaufe einen wuchernden Charakter an, und es werden nur mehr unreife Zellen gebildet. Schließlich werden überhaupt nur mehr wenig differenzierte Zellen gebildet, die aber von einer wesentlichen Änderung der Reaktion des Blutsystems Zeugnis ablegen. Und je mehr das Gewebe embryonalen Charakter annimmt, desto unwahrscheinlicher und

desto schwieriger wird die Rückkehr zum Normalen. Diese grundsätzliche Änderung der Reaktivität des Gewebes kommt auch noch darin zum Ausdruck, daß, wie der einmal ins Rollen geratene Stein nicht mehr von selbst zum Stillstand gelangen kann, in akuten Fällen eine irreversible Wucherung entsteht, die schließlich zum Tode unter dem Bilde der akuten Leukämie führt und in chronischen Fällen die chronische Leukämie und den Tod infolge der bekannten Kachexie veranlaßt. Das hämatopoetische System ist für den Organismus eine sehr wichtige physiologische Stütze des Lebens, und nicht nur der Wegfall dieser Stütze, sondern auch die toxische Einwirkung des embryonalisierten Gewebes, vernichten den Organismus ganz in ähnlicher Weise wie maligne Tumoren. Diese Erscheinung der Irreversibilität steht in der Pathologie durchaus nicht vereinzelt da. Sie läßt sich auch bei anderen Krankheiten und in anderen Organen nachweisen. Hierher gehört z. B. die progressive Abmagerung infolge ungenügender Ernährung oder die durch Thyreoideapräparate hervorgerufene Kachexie. Des weiteren kann man hierher auch rechnen die Kachexie der Säuglinge (Dekomposition nach Finkelstein), die bei den Kinderärzten ganz den Eindruck des Zusammenbruches der Assimilation erweckt, und schließlich die sonst recht unverständliche progressive Kachexie nach gewissen Infektionskrankheiten (Typhus, Meningitis epidemica usw.). — Die pathogenetische Regel der Veränderungen der Reaktivität des Gewebes hat demnach auch für das hämatopoetische System volle Geltung. Ein pathologisches Agens, das wiederholt oder dauernd den Organismus schädigt, ruft eine Änderung der Reaktivität des hämatopoetischen Systems hervor, die sich wie folgt äußert:

1. Durch erworbene Immunität und infolgedessen Heilung.
2. Durch Anergie, die zum Tode führt.
3. Durch eine schwere und verderbliche anaphylaktische Reaktion und
4. durch eine allergische Reaktion, die alle Reaktionsgrade, angefangen von der intensiven, aber qualitativ normalen Leukocytose bis zur malignen leukämischen Metaplasie hinauf aufweist.

21. Allergie und toxisch-infektiös neurotrophe Krankheiten. Gleichsam als Beginn der Allergiestudien in der Neurologie liegen aus der Prager Schule die sehr interessanten Arbeiten Viteks vor, die sich (1929) mit der Änderung der Reaktivität des „Terrains“ im Verlaufe verschiedener Erkrankungen des Gehirns und des Nervensystems beschäftigen. Viteks Betrachtungen erstrecken sich auf die folgenden Erkrankungen:

a) Encephalitis epidemica. Das Eindringen des Encephalitisvirus in das Terrain vierge oder neuf ruft eine akute Encephalitis hervor. In den meisten Fällen wird die Infektion durch die Änderung der Reaktivität des Gewebes im Sinne einer allergischen Reaktion bewältigt. Das zentrale Nervensystem, bzw. die graue Substanz bekommt die Fähigkeit, allergisch zu reagieren. Es folgt auch anfangs eine Pause, die äußerlich einer Gesundung gleichkommt. Nach Jahren aber kommt es zu einem neuerlichen Aufflammen der Infektion, sei es durch denselben Virus, der seine Virulenz wieder zurückgewonnen hat, sei es durch eine Neuinfektion oder möglicherweise auch durch einen herpetischen Virus. Das allergische Nervengewebe reagiert nun jedoch anders, und zwar mit einer chronischen schleichenden Encephalitis (Parkinsonismus). Schließlich kann die Allergie auch in eine negative Anergie übergehen, und es verschwindet dabei überhaupt jegliche Reaktivität des Nervengewebes. Es bildet sich dann ein Marasmus aus, der besonders durch den Ausfall trophischer Funktionen beschleunigt wird oder durch andere interkurrente Krankheiten infolge Darniederliegens aller Abwehrkräfte zum Tode führt. Durch diese Umstimmung des Terrains kann man auch die wechselnden Erfolge der Therapie der Levaditischen Vaccine erklären. Syllaba und Henner konnten mit dieser Vaccine

im akuten Stadium der Krankheit prompte Heilerfolge erzielen. Bei der chronischen Encephalitis konnten sie dagegen nur eine vorübergehende Besserung beobachten oder höchstens eine weitere Verschlimmerung der Krankheit verhindern. Die Abwehrkräfte des Terrain virulisé können eben nicht so weit gesteigert werden, daß sie eine völlige Vernichtung selbst des geschwächten Erregers bewirken würden. Schließlich kann die Vaccine durch eine zu häufige Verwendung auch einen recht erheblichen Schaden anstiften, indem sie die Reaktivität des Organismus erschöpft und eine unerwünschte Anergie herbeiführt. Der allergisierte Organismus büßt auf diese Weise mit einem Male alle seine Abwehrkräfte ein.

b) Tetanus, Lyssa. Bei diesen beiden Krankheiten scheint der Organismus überhaupt nicht allergisch zu werden, wofür der äußerst geringe Widerstand (Tod) ein beredtes Zeugnis ablegt. Durch die antirabische Vaccination wird jedoch das Terrain allergisch; infolge dessen ist es resistent gegen die eigene rabische Infektion, nicht aber gegen andere toxisch-infektiöse neurotrope Schädigungen, die sich als Komplikationen im Verlaufe der antirabischen Vaccination äußern.

c) Poliomyelitis akuta. Bei der Poliomyelitis-Infektion entsteht eine starke Immunitätsreaktion, so daß es zu völliger Ausrottung des Virus kommt. Die Krankheit kommt infolgedessen über das allergische Stadium nicht hinaus.

d) Sclerosis cerebrospinalis multiplex. Durch Invasion des x-Virus kommt es zu den ersten passageren Erscheinungen der Krankheit: Diplopie, Dysästhesie, Schwindelanfällen, Tremor und zu spastischen Symptomen an den unteren Extremitäten. Beim zweiten Vorstoß, der schon ein langsam sich allergisierendes Terrain trifft, treten Paraparesen und Sphinkterbeschwerden auf. Nun kommt es zu Remissionen, doch verschwinden die Symptome nicht mehr so vollständig, wie bei der ersten Attacke; im Gegenteile, mit jedem neuen Vorstoße verschlechtert sich immer mehr und mehr der Zustand des Patienten, bis derselbe dauernd an das Bett gefesselt bleibt. Schließlich tritt die Krankheit in die letzte Phase, wahrscheinlich in die der negativen Allergie (Anergie). Der Patient stirbt dann u. zw. unter den Symptomen einer akuten fieberhaften Myelitis (Syllaba und Henner).

e) Assoziierte Infektionen, Varicella-Zona. Die Änderung der Reaktivität des Gewebes gewährt uns vielleicht auch eine Erklärung für gewisse assoziative Infektionen (Herpes-Zona), die gerade für neurotrope Infektionen (nach Sicard) so charakteristisch sind.

22. Allergie und Ophthalmologie. Auch die Augenheilkunde bietet mannigfache Probleme aus dem Gebiete der Allergie. Ich erwähne hierbei nur die bekannte Conjunctivitis phlyctenulosa, welche jetzt vielfach als eine allergische Reaktion aufgefaßt wird und andere Conjunctivitiden mit Eosinophilie. Auch die Keratitis parenchymatosa scheint eine gewisse allergische Ätiologie zu besitzen, wenngleich auch betont werden muß, daß sie nicht einzig und allein einen bloß anaphylaktischen Prozeß vorstellen kann. Meines Erachtens ist auch die Beziehung der gonokokkenfreien Blennorrhöe des Neugeborenen zum späteren Trachom der Erwachsenen durch die Annahme einer mit den Jahren sich einstellenden allergischen Umstimmung der Bindehaut zu erklären. Die interessantesten und grundlegenden Arbeiten verdanken wir auf diesem Gebiete

Lindner (1905), sowie Lindner und Wolfrum. Bekanntlich setzt sich Lindner seit langer Zeit dafür ein, daß alle klinischen Formen der conjunctivalen Ein-schlußerkrankungen ein einheitliches Leiden vorstellen, also ein Trachom verschiedenen Charakters. Nach meiner Meinung hat Lindner hierin völlig Recht, und die Allergie ist das fehlende, bisher noch unberücksichtigt gebliebene Glied in der Kette der Beweise. Das erwähnte „Trachom der Neugeborenen“ geht im bisher gegen Trachom noch nicht allergisierten Organismus ohne die bekannte Körnerbildung einher, während die spätere Bildung der Trachomkörner nach meiner Meinung nur eine spezifische Reaktion des älteren allergischen Organismus wäre. — Auch an eine Äußerung der Allergie des Lebensalters im Pirquetschen Sinne könnte man denken. Allerdings fehlen uns auf diesem Gebiete der Augenheilkunde noch klinische allergische Forschungen, so daß ich mich darauf beschränken muß, lediglich meine Hypothese hier nur ganz kurz zu erwähnen.

23. Allergischer Symptomenkomplex. Wie weit unser Wissen über die Allergie schon gediehen ist und wie intensiv die Gedankenarbeit Pirquets schon in die gesamte klinische Medizin eingegriffen hat, das erhellt besonders aus einer zusammenfassenden Übersicht Kämmers (1927). Nach ihm ist uns über die wichtigsten allergischen Symptomengruppen, bzw. über ihre Erfolgsorgane das Folgende bekannt.

1. Allgemeine nervöse Symptome,
2. Zentralnervensystem (Sensibilisierung des Wärmezentrums nach Hashimoto),
3. vegetatives Nervensystem,
4. Muskulatur,
5. Kreislauf,
6. Respiration,
7. Magendarmkanal,
8. Leber,
9. Stoffwechsel,
10. Körperwärme,
11. Blut,
12. Haut.

Derselbe Autor (Kämmerer) hält aber mit dieser umfassenden Symptomatologie die Ergiebigkeit der Allergieidee noch durchaus nicht für erschöpft, er schreibt: „Eines scheint mir sicher, daß die Weiterforschung auf dem Allergiegebiete in Zukunft noch wichtige Ergebnisse für Pathologie und Therapie erhoffen läßt“.

24. Therapie und Allergie. Auch für die Therapie ist die Allergie von Einfluß geworden und zwar nicht allein für die Serumtherapie. Ich erinnere nur an die Bekämpfung allergischer Zustände der Atemwege durch die Errichtung von allergenfreien Kammern, Türmen, an die sog. Asthmamaske („Allergolix“ nach E. Fränkel und E. Levy 1928/29), ferner an die verschiedenartigen Desensibilisierungen, an die „Therapeutica antiallergica“ (R. Kraus) und an die interessanten Gesichtspunkte bei der Behandlung der „nutritiven Allergie“ Erwachsener (C. Funck, 1928). Gerade über dieses letztere Gebiet hat C. Funck eine ganze Monographie geschrieben. Es ist zu hoffen, daß uns

die Allergielehre auch noch eine „biologisch begründete Ernährungskunde und Ernährungstherapie“ bescheeren wird (nach Funck).

25. Pirquets „Allergie des Lebensalters“. Eine genaue, d. h. eine mathematische Analyse der englischen Medizinalstatistik (The Registrar Generals Statistical Review of England and Wales for the year 1922), wobei Pirquet ganz originelle besondere Methoden verwendete, führte zu der Erkenntnis, daß die verschiedenen Lebensalter ihre eigenen charakteristischen Krankheiten und Todesfälle haben. Die erste Andeutung dieses Gedankens finde ich in einem Vortrage, gehalten auf der Eleventh Annual Conference of the National Association for the prevention of Tuberculosis in London, 6. und 7. Juli 1925). Eine weitere Mitteilung Pirquets auf diesem Gebiete erfolgte in den Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Budapest (1927). Die neueste Publikation über diesen Gegenstand trägt schon den Titel „Allergie des Lebensalters“ und hat eine ganz neue biologische Betrachtungsweise der verschiedenen Lebensalter des Menschen zum Gegenstande. Die für die verschiedenen Krankheiten in England ausgearbeiteten Sterbekurven, die erst teilweise publiziert sind, liefern das beachtenswerte Ergebnis, daß der Organismus in bestimmten Lebensjahren auf die Krankheitserreger ganz verschieden reagiert, wie dies Pirquet besonders bei der Tuberkulose und auch bei der Pneumonie hervorhebt (Apicitis und Lupus meist jenseits des frühen Kindesalters; katarrhalische Pneumonien im Kindes- und Greisenalter usw.). Pirquet weist auch auf das interessante Verhalten der einzelnen Arten der Carcinome hin, die fast alle ihre allergisch bestimmten „Angriffsalter“ besitzen. — Eine Ergänzung dieser Ansichten und eine Bestätigung dafür, daß es tatsächlich für die verschiedenen Lebensalter charakteristische und wechselnde Allergien gibt, liegen auch für das biologisch interessanteste Lebensalter, für die Neugeborenenzeit, vor. Gröer-Kassowitz aus der Pirquetschen Klinik sprachen (1914) im allgemeinen von einer Allergie der Neugeborenen und Mayerhofer konnte (1927/28) mit seinen Mitarbeitern bereits einen ganzen großen allergischen Symptomenkomplex der Neugeborenenzeit aufstellen, von dem bisher folgende Stigmata aufgedeckt worden sind: Das Erythema toxicum neonatorum mit seinen Recidiven, die relative und absolute Eosinophilie des Blutes, die Eosinophilie des Blutes aus den Efflorescenzen des toxischen Exanthems, Charcot-Leydensche Krystalle in alten Efflorescenzen (Schick), eine häufige akute allergische Hydrocele, Leukopenie, Drüsenschwellungen und ein allergischer Milztumor, sowie vielleicht auch die Störungen der Wassermann-Reaktion. Die Pathogenese dieser Neugeborenenallergie ist bereits unter 16. beschrieben worden.

Andere für diese Auffassung verwendbare Befunde sind noch die bereits erwähnte „Allergia congenita“ von Brusa, der nachgewiesen hatte, daß eine Serumsensibilisierung der Mutter (Serumverabreichung vor der Geburt) auch auf das Kind so deutlich übergeht, daß Seruminjektionen des Kindes nach der Geburt Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. — Weitere ausführliche Mitteilungen über die Allergie des Lebensalters sind in dem wissenschaftlichen Testament Pirquets angekündigt. Ihre Publikation wird in allernächster Zeit erfolgen.

III. Schluß.

Hiermit, d. h. mit diesen 25 Punkten will ich meine Ausführungen schließen und nach Durchsicht einer fast unübersehbaren Fülle von internationaler Literatur nur noch feststellen, daß Pirquet, der Vater der Allergielehre, nicht allein das erste Wort in dieser Sache gesprochen hat, sondern daß er gerade jetzt unmittelbar vor seinem Tode auch ein letztes, die ganze Entwicklung vorläufig abschließendes Wort verkündet hat, als das ich die Biologie des Lebensalters ansehe, oder nach Pirquets eigenen Worten die „Allergie des Lebensalters“.

Es konnte nicht meine Aufgabe sein, hier über die Allergie in intensiver Darstellung zu berichten. Pirquet beabsichtigte, zu diesem Zwecke ein großes Handbuch der Allergie herauszugeben. Mein Essay mußte sich darauf beschränken, die extensive Wirkung der Pirquetschen Allergielehre nur kurz anzudeuten. — Die Allergielehre feiert gerade jetzt das 25 jährige Jubiläum ihres Bestandes. In der medizinischen Geistesgeschichte ist dieses Jubiläum als ein ganz seltenes zu bezeichnen, und zwar selten in dem Sinne, als die Allergielehre mit zunehmendem Alter immer wichtiger und gefestigter wurde. Die Pirquetsche Lehre ist hervorgegangen aus dem soliden Milieu echter klinischer Beobachtungen, hat neue Tatsachen entdeckt, hat sie einem einheitlichen Gesetze untergeordnet und hat insbesondere der weiteren Forschung bis zum heutigen Tage Neuland auf Neuland erobert. F. Neufeld, der Direktor des Berliner Robert Koch-Institutes erinnert gerade im Hinblick auf diese Wertigkeit und Beständigkeit der Allergielehre an die vergänglichen Wirkungen der vielen anderen Theorien, Hypothesen und Spekulationen der gegenwärtigen Medizin. Im Gegensatze zu dieser Überfülle von lebensschwachen Spekulationen gebührt in der modernen Medizin der Pirquetschen Allergielehre die Palme des Sieges!

VII. „Luftkörperwechsel“ und atmosphärische „Unstetigkeitsschichten“ als Krankheitsfaktoren.

Von

B. de Rudder-Würzburg¹.

Mit 32 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Literatur	273
I. Allgemeines zur Fragestellung	275
II. Material, Methodik, Allgemeine Gesetzmäßigkeiten	279
III. Die meteorischen Vorgänge zur Zeit der Gruppenbildung	283
1. Die durch Auswirkung der Polarfront ausgelösten Krankheitsfälle	284
a) Auf der Zyklonrückseite (Kaltfront)	287
b) Auf der Zyklonvorderseite (Warmfront)	294
Okkludierte Zyklonen	295
c) An der Grenzschicht des kontinentalen osteuropäischen Hochs	298
2. Die durch Auswirkung der Äquatorialfront ausgelösten Krankheitsfälle	299
3. Die „Gruppenreihung“ und „Gruppenmischung“	302
IV. Weitere „meteorotrope“ Krankheiten	306
V. Spezielle Fragen zum Zustandekommen der Gruppenbildung	315
VI. Zusammenfassung	322

Literatur.

- Altschul, Ph.: Contagiosität — Witterung? Über die Abhängigkeit der Krankheiten von der Witterung. Arch. f. Hyg. **12**, 99 (1891).
- Baar, H.: Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Tetanie und Wasserhaushalt. Z. Kinderheilk. **46**, 502 (1928).
- Baar, V.: Ein Beitrag zur Diagnose der Konstitution. Med. Klin. **1914**, 504.
- Bauer, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917.
- Behrens, R.: Einfluß der Witterung auf Diphtherie, Scharlach, Masern und Typhus. Arch. f. Hyg. **40**, 1 (1901).
- Benda, Th.: Die Witterung in ihren Beziehungen zu Scharlach und Diphtherie. Arch. Kinderheilk. **65**, 161 (1916).
- Berger: Die Bedeutung des Wetters für ansteckende Krankheiten. Ther. Mh. **1898**, 139 u. 201.
- Berliner, B.: Der Einfluß von Klima, Wetter und Jahreszeit auf das Nerven- und Seelenleben. Wiesbaden 1914.
- Bohn: Die Croup-epidemie 1856/57 zu Königsberg i. Pr. Inaug.-Diss. Königsberg 1857.
- Brühl und Jahr: Diphtherie und Krupp im Königreich Preußen. Berlin 1889.

¹ Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Vorstand Prof. Dr. Rietschel). Eingegangen März 1929.

- Brunner, H.: Gezeitenamplitude und epileptischer Anfall. Dtsch. Arch. klin. Med. **120**, 206 (1916).
- Dubs: Appendicitis, Jahreszeit und Witterung. Schweiz. med. Wschr. **1920**, 441.
- Emmerich, J.: Abhandlung über die häutige Bräune. Neustadt/H. 1854.
- Farkas, M.: Z. physik u. diät. Ther. **15**, 65 (1911) zit. n. J. Bauer.
- Frankenhäuser: Über die Wirkung der Zyklone auf das Allgemeinbefinden. Z. physik. u. diät. Ther. **16**, 717 (1912).
- Gerhardt, Carl: Der Kehlkopfcrup. Tübingen 1859.
- GLEITSMANN, H.: Über Scharlachentstehung und Verbreitung. Mschr. Kinderheilk. **34**, 443 (1927).
- Goldberg, B.: Der Einfluß des Witterungsganges auf vorherrschende Krankheiten und Todesursachen. Ergänzungshefte zum Zbl. allg. Gesdh.pfl. II u. III 1890.
- György, P.: Rachitis und Tetanie in Stepp und György: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin 1927.
- Hammerschlag: Die Eklampsie in Ostpreußen. Mschr. Geburtsh. **20**, 475 (1904).
- Hellpach: Die geopsychischen Erscheinungen. Leipzig 1923.
- Heß, A. F. und Lundagen. A seasonal tide of blood phosphate in infants. J. amer. med. Assoc. **79**, 2210 (1922).
- von Heuß: Eklampsie und Kälteeinbrüche in den Jahren 1908 und 1922. Z. Geburtsh. **91**, 323 (1927).
- Hildebrand: Zit. nach Sticker.
- Hoënhorst: Eklampsie und Wetter. Zbl. Gynäk. **48**, 113 (1924).
- Hus Magnus: Zit. nach C. Gerhardt.
- Hutter, Karl: Jahreszeitliche Schwankungen bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren. Arch. klin. Chir. **151**, 651 (1928).
- Frühjahrgipfel beim Pylorospasmus bei Säuglingen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, H. 1.
- Jacobi: Diphtherie in Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten. Bd. 2, S. 700. 1877.
- Jakobs: Eklampsie und Wetter. Z. Geburtsh. **92**, 241 (1927).
- Janssen, Th.: In wie weit ist das Auftreten von Lungenblutungen durch Witterungseinflüsse beeinflusst? Beitr. Klin. Tbk. **8**.
- Jessen: Witterung und Krankheit. Z. Hyg. **21**, 287 (1896).
- Jochmann: Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin 1914.
- Kähler, K.: Lufterlektrizität. Sammlg. Göschen. Bd. 649.
- Kämmerer, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. München: J. F. Bergmann 1926.
- Kestner, O.: Die physiologischen Wirkungen des Klimas. In Bethe-Bergmann, Handbuch der normalen und pathologischen Physik. Bd. 17. Correlationen Bd. 3, S. 478. Berlin 1926.
- Kirsch: Bemerkungen zum Aufsatz von Lederer in Nr. 8. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 19, 29.
- Kisch, H. E.: Über mors subita der Herzkranken. Münch. med. Wschr. **1908**, 721.
- Kolisko, A.: Plötzlicher Tod aus natürlicher Ursache. Handbuch für ärztliche Sachverständigertätigkeit v. Dietrich. Bd. 2. 1913.
- Krogus, Ali: Übersicht über etwa 1000 Fälle von Appendicitis, operiert in der chirurgischen Universitätsklinik zu Helsingfors in den Jahren 1901—1908. Arch. klin. Chir. **95**, 759 (1911).
- Lade, O.: Die Säkularkurve der Diphtherie und die Brücknerschen Klimaperioden. Arch. Kinderheilk. **71**, 30 (1922).
- Lederer, R.: Der Wintergipfel der Atmungserkrankungen. Grundlagen der Bekämpfung. Wien. klin. Wschr. **41**, 257 (1928).
- Der Wintergipfel der Atmungserkrankungen. I. Mitt.: Infektion und Immunität. Z. Kinderheilk. **46**, 723 (1928).
- Der Wintergipfel der Atmungserkrankungen. II. Mitt.: Jahreszeit und Klima. Z. Kinderheilk. **46**, 735 (1928).
- Linke, F.: Die „Luftkörper“-Anschauung. Z. physik. Ther. **1929** (im Erscheinen).
- Linzenmeier: Wetter und Eklampsie: Vortrag. Sitzg. gynäk. Ges. Kiel **1921**. Ref. Med. Klin. **1921**, 364.

- Loeschner: Über den Einfluß der meteorischen Verhältnisse auf die Entstehung von Kinderkrankheiten. *J. Kinderkrkh.* **27**, 372 (1856).
- Loewenfeld, L.: Über „Witterungsneurosen“. *Münch. med. Wschr.* **1896**, 93.
- Meyer, Selma: Über geschlechtsbedingte Unterschiede im Ablauf von Infektionskrankheiten. *Klin. Wschr.* **1926**, 1791.
- Moro, E.: Über den Frühlingsgipfel der Tetanie. *Münch. med. Wschr.* **1919**, 1281.
— Über die Tetanie als Saisonkrankheit und vom biologischen Frühjahr. *Klin. Wschr.* **1926**, 925.
- Ochsenius: Diphtheriemorbidität und Witterungsverhältnisse. *Mtschr. Kinderheilk.* **26**, 266 (1923).
- Oppenheimer: Begünstigen Witterungseinflüsse den Ausbruch der Eklampsie. *Arch. Gynäk.* **122**, 158 (1924).
- Olshausen: *Zit. nach C. Gerhardt.*
- v. Pirquet, C.: Die Todeskrankheiten in ihrer jahreszeitlichen Verteilung. *Z. Kinderheilk.* **44**, 414 (1927).
- Plungian, M.: Über die Wirkung atmosphärischer Einflüsse auf den Blutdruck. *Inaug.-Diss. Basel* 1913.
- Port, J.: Bericht über das erste Dezennium der epidemiologischen Beobachtungen in der Garnison München. b) Über Witterungskrankheiten. *Arch. Hyg.* **1**, 99 (1883).
- Rosenhaupt, H.: Die Sommersterblichkeit der Säuglinge in Frankfurt a. M. im Jahre 1911. *Z. Säuglgsfürs.* **6**, 247 (1912).
- de Rudder, B.: Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen Masern, Scharlach und Diphtherie. *Erg. inn. Med.* **32**, 313 (1927).
- „Stenosenwetter“. *Klin. Wschr.* **1928**, 2094.
- Atmosphäre und Krankheit. (Entwurf einer allgemeinen Meteoropathologie.) *Klin. Wschr.* **1929** (im Druck).
- Ruhemann: *Z. physik. u. diät. Ther.* **1904**; zit nach Lederer.
- Schade: Untersuchungen in der Erkältungsfrage. *Münch. med. Wschr.* **1919**, 1021.
- Schlichting: Über Abhängigkeit von Eklampsie und Witterung in Berlin. *Inaug.-Diss. Berlin* 1909.
- Seibert, A.: Witterung und croupöse Pneumonie. *Berl. klin. Wschr.* **1884**, 273 u. 292.
— Witterung und fibrinöse Pneumonie. *Berl. klin. Wschr.* **1886**, 269.
- Seifert, E.: Über Appendicitis und Witterung. *Münch. med. Wschr.* **1921**, 1553.
- Senfft, A.: Beitrag zur epidemischen Pneumonie. *Berl. klin. Wschr.* **1883**, 580.
- StaeHELIN, R.: Über den Einfluß der täglichen Luftdruckschwankungen auf den Blutdruck. *Med. Klin.* **1913**, 862.
- Sticker, G.: Erkältungskrankheiten und Kälteschäden. *Enzyklopädie der Klin. Med.* **1915**.
- Storm van Leeuwen, Z. Bien, und H. Varekamp: Über die Bedeutung von Klimaallergenen (Miasmen) für die Ätiologie allergischer Krankheiten. *Z. Immun.forschg* **43**, 490 (1925).
- Westphal, U.: Zehn Jahre Eklampsie. *Z. Geburtsh.* **89**, 626 (1926).
- Wolter, Fr.: Der Wandel in den Erscheinungsformen des epidemischen Erkrankens in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima. *Hippokrates Bd. I*, S. 181. 1928.

I. Allgemeines zur Fragestellung.

Den Ausgangspunkt zu den vorliegenden Untersuchungen bildete die schon in einer ersten Arbeit über „Stenosenwetter“ und schon bei früherer Gelegenheit genannte Beobachtung, daß das Vorkommen akuten Kehlkopfcroups auffallend oft ganz plötzlich innerhalb weniger Tage gehäuft erfolgt. Dieser Eindruck ist vor allem an größerem klinischen Material derart stark, daß die Annahme eines Einflusses von Witterungsfaktoren sich geradezu aufdrängt.

Aber das Problem liegt weiter. Wäre ein solcher Einfluß mit Sicherheit nachzuweisen und klarzustellen, so kann solcher nicht auf das Auftreten akuten Kehlkopfcroups sich beschränken, sondern er mußte für krankhaftes Geschehen

sehr allgemein Geltung haben. Denn es wäre nicht einzusehen, warum dem akuten Kehlkopfcroup eine ausgesprochene Sonderstellung dem Wetter gegenüber zukommen sollte.

Die Krankheit „akuter Kehlkopfcroup“ wird sozusagen nur zu einem Testobjekt und zwar zu einem sehr geeigneten. Denn einmal handelt es sich um eine akut und mit äußerst charakteristischen Symptomen einsetzende Krankheit, Symptome, deren Beginn die Eltern fast durchweg in der Anamnese auf einen bestimmten Tag ja sogar nicht selten auf eine bestimmte Stunde festlegen. Zum anderen ist die Krankheit in der großen Mehrzahl der Fälle so schwer und bedrohlich, daß die Eltern eine Klinik aufsuchen oder der behandelnde Arzt die Klinikeinweisung veranlaßt — in einer Klinik muß sich also ein hoher Prozentsatz der überhaupt vorkommenden Fälle anhäufen.

Der Luftraum mit seinen vielgestaltigen Veränderungen stellt gewissermaßen einen Teil der menschlichen Umwelt, das „meteorische Milieu“ dar. Dieses meteorische Milieu muß schon deshalb von bedeutenderem Einfluß auf den Menschen sein, als letzterer sich gerade diesem Teil seiner Umwelt nicht nennenswert entziehen und ihn nicht grundlegend umwandeln kann. Wenn allerdings von Einflüssen dieser Umwelt gesprochen werden soll, so sind im Interesse einer klaren Problemstellung streng zu unterscheiden:

1. Stationäre oder sich zum mindesten unmerklich langsam ändernde Faktoren. Hierher gehören Einflüsse allgemeiner Art, vor allem solche, die sich auf Grund der geographischen Lage eines Ortes ergeben. Die regionäre Abgrenzung von Krankheiten wäre hier zu nennen, wie sie sich sehr sinnfällig etwa im Begriff der „Tropenkrankheiten“ ausprägt. Während dieser Anteil klimatischer Einflüsse relativ eingehend untersucht ist, werden Untersuchungen über die Vertikalstufung des Klimas sozusagen, Untersuchungen über den Einfluß der Höhenlage eines Ortes auf Vorkommen und Entstehen von Krankheiten schon viel seltener. Meist beschränken sich Untersuchungen über das Höhenklima oder Tiefen- (See-)klima auf die Ermittlung therapeutischer Wirkungen oder auf die Physiologie des Menschen (vgl. Kestner). Daß aber die Höhenlage eines Ortes sehr ausgesprochen auf Krankheitsvorkommen usw. einwirkt, beweisen die sehr interessanten Untersuchungen von Doull und Mitarbeitern aus der neuesten Zeit über Änderungen der Epidemiologie von Diphtherie und Scharlach.

Ganz spärlich werden aber Untersuchungen über den Einfluß jener langsamen Änderung, welche man als Klimaperioden zu bezeichnen pflegt. Meines Wissens als erster hat Lade dieses Problem angegangen, welcher nachzuweisen versucht, daß die großen Schwankungen in der Häufigkeit und Schwere von Diphtherieepidemien zeitlich zusammenfallen mit dem Vorrücken der Gletscher. Neuerdings hat dann Wolter ähnliche Beziehungen zwischen Klimaperioden und Auftreten und Schwinden von Seuchen aufzudecken versucht.

Des weiteren wären hier Einflüsse kleinerer Perioden klimatischer Schwankung zu nennen, etwa die bekannten Pettenkoferschen Untersuchungen über die Höhe des Grundwasserspiegels und die Typhushäufigkeit oder ähnliche Untersuchungen über Scharlachhäufigkeit (Gleitsmann).

2. Rhythmische meteorische Faktoren. Die vor allem hierher zu zählenden Untersuchungen oder Beobachtungen über jahreszeitliche Einflüsse

auf das Krankheitsgeschehen sind aus naheliegenden Gründen sehr zahlreich. Ich erinnere nur an die wechselnde Verteilung von Infektionskrankheiten zu den verschiedenen Jahreszeiten, an Saisonkrankheiten wie Rachitis und Tetanie, an die jahreszeitlich verschiedene Sterblichkeit bei gewissen Krankheiten (Tuberkulose) (vgl. hierzu neuerdings v. Pirquet), an die jahreszeitlich erfolgenden Schübe des kindlichen Wachstums u. a. Wir werden später auf einige hierher gehörige Fragen noch einzugehen haben.

Aber auch der Rhythmus von Tag und Nacht in seiner Einwirkung auf krankhaftes Geschehen (Fieber) wäre hier zu nennen.

3. Faktoren von „Wetter und Wetteränderungen“. Einflüsse dieser Art möchte ich von den vorigen abtrennen, weil sie wenigstens der Laie durchweg als arhythmisch wertet, wenngleich meteorologische Untersuchungen der neuesten Zeit (Weickmann-Leipzig) auch hier daran sind, gewisse Rhythmen sehr eigener Art („Spiegelungspunkte“) herauszuschälen.

Die Frage: Wetter und Psyche, wie sie Berliner und neuerdings Hellpach monographisch behandelt haben, sei hier nur angedeutet. Im übrigen befinden wir uns in den Fragen „Wetter und Krankheit“ noch am Anfang der Untersuchungen. Wohl sind einzelne Elemente, die wir seit Jahrzehnten meteorologisch verfolgen, in ihrem Einfluß auf den Menschen untersucht (Luftdruck, vor allem in neuester Zeit gelegentlich flugphysiologischer Studien — Kälte, „Erkältung“ u. a.). Vgl. dazu bei Kestner. Aber über „Wetter“ als Krankheitsfaktor ist wenig positives bekannt (vgl. dazu später S. 281 und Verf. a. a. O.).

Das Folgende soll zu dieser Frage und nur zu dieser einen Beitrag liefern.

Die vorstehende Disposition meteorischer Einflüsse auf den Menschen war nur aus folgenden Gründen nötig. Die Gleichsetzung von Wetter- und Klimafaktoren hat nämlich die Mehrzahl der Autoren dazu verurteilt, bei der Bearbeitung der Frage „Wetter und Krankheit“ an Äußerlichkeiten zu scheitern. Die Problemstellung für die folgende Untersuchung lautet nunmehr:

„Läßt sich für Tage mit gehäuftem Auftreten von akutem Kehlkopfcroup ein zeitliches Zusammentreffen mit einem bestimmten meteorischen Ereignis oder mit einem Typ solcher Ereignisse nachweisen?“

Diese Fragestellung ist an sich keineswegs neu. Ja aufgedrängt hat sich das Problem guten Beobachtern eigentlich zu allen Zeiten — es ist die Frage nach dem „genius inflammatorius epidemius“ der älteren Klinik. Es gab nur Zeiten, wo man die Frage als selbstverständlich aussprach und andere, wo sie als undiskutierbar abgelehnt wurde. Vor allem bei Autoren der 50er Jahre des vorigen Jahrhunderts, denen Croup mit seiner damals erschreckenden Letalität von 80, ja 90% eines der ernstesten Probleme war, konnte ich da und dort die heute nahezu vergessene Beobachtung der zeitlichen Häufung von Croupfällen erwähnt finden und es wird stets die Überzeugung geäußert, daß diese Häufungen durch bestimmte Witterungsverhältnisse bedingt seien. Freilich sind es bei dem Fehlen internationaler meteorologischer Messungen mehr Eindrücke und Feststellungen allgemeiner Art, die indes oft auf guten Beobachtungen beruhen.

Loeschner, der damalige Leiter des Franz-Josef-Kinderspitals in Prag schreibt darüber um die Mitte des vorigen Jahrhunderts: „Aus den seitherigen Beobachtungen geht nun hervor, daß Krup und krupöse Entzündungen am häufigsten, (ja vielleicht allein) bei Nord-, Nordostwinden, scharfer Luft, hohem Barometerstande vorhandener Trockenheit und bedeutendem Elektrizitätsgehalt der atmosphärischen Luft hereinbrechen und mehrere Tage hindurch herrschen bleiben, und zwar um so länger, je rascher sich aus ganz oder halb entgegengesetzten früheren atmosphärischen Verhältnissen eben diese Beschaffenheit entwickelt und je länger sie in einer bestimmten Intensität obwaltet.“ Für ein eng umschriebenes Croupgebiet Schwedens, wo die Fälle endemisch vorkamen, fand Magnus Hus, daß die Erkrankungen fast nur von November bis Mitte Mai sich ereignen und daß Nord- und Ostwinde, besonders, die mit Schneegeköber die Erkrankung einleiten. Emmerich berichtet 1854 aus der Pfalz (Mutterstadt), daß Kälte und reichlicher Wasserdampf der Luft „diejenige Beschaffenheit der Luft“ sei, welche „die Entwicklung der Krankheit begünstigt“. Auch Bohn (1857) glaubte für Königsberg gewisse Abhängigkeiten von Windrichtungen zu beobachten, betont aber, ebenso wie Olshausen, daß in Epidemiezeiten diese Verhältnisse sich verwischen und nicht mehr nachweisbar sind. Carl Gerhardt nennt Nord- und Ostwinde als begünstigende Faktoren und schreibt: „Endemisch ist der Croup in der Weise, daß mit dem Eintritt bestimmter Witterungsverhältnisse und Jahreszeiten mehrfache Erkrankungen daran alljährlich vorkommen.“ Soviel nur als Beispiel dafür, wie da und dort Beobachtungen über „Stenosenwetter“ gesammelt wurden. Sie sind in der neueren Literatur fast vollständig vergessen. Nur Lade hat die Erscheinung auch in neuerer Zeit erwähnt und glaubt seinerseits, daß es leichte Nebelbildung infolge Zunahme der relativen Luftfeuchtigkeit sei, die zum „Stenosenwetter“ führe; „dichter Nebel oder gar Regen“ soll „die Verhältnisse dann wieder bessern“.

Wir sehen aus allem nur folgenden Zwiespalt: die feste Überzeugung an einen Zusammenhang von Croup und Wetter einerseits, — vorsichtige, tastende, nicht streng faßbare und daher wenig befriedigende Angaben über die Art dieses „Stenosenwetters“ andererseits.

Es ist nicht uninteressant zu lesen, wie klar bereits Loeschner das ganze Problem gesehen, wenn er 1856 schreibt: „Ja noch nicht einmal zu dem Abschlusse ist man gelangt, daß unter diesen oder jenen Luft- und Witterungsverhältnissen diese oder jene Krankheitsform vorherrschend auftreten müsse. Soll in der Forschung und Erkenntnis der meteorischen Verhältnisse auf die Entstehung der Krankheiten eine feste Basis gefunden werden, so müssen sich vor allen die Vorsteher großer Kranken- und anderer Humanitätsanstalten, welche eine bedeutendere Menge verschiedener Individualitäten beherbergen und versorgen, die Aufgabe stellen, sich mit der Meteorologie vollkommen vertraut zu machen und die Beobachtungen der atmosphärischen Verhältnisse, ihrer Veränderungen und Schwankungen mit der Entstehung und Verschlimmerung von Krankheiten in den Instituten in Einklang zu bringen, um aus diesen Jahre lang fortgesetzten Forschungen Vergleiche und endliche Resultate ziehen zu können.“

II. Material, Methodik, allgemeine Gesetzmäßigkeiten.

Die Bearbeitung des zahlenmäßig kleinen Materials von Würzburg hatte gewisse Richtlinien ergeben, über welche ich in meiner früheren Arbeit bereits Näheres ausgeführt habe. Es schien nun nötig, die Untersuchungen zu dieser Frage auf breiterer Basis, vor allem an größerem Material fortzuführen.

Durch das Entgegenkommen von Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Pfaundler stand mir das Archiv der Universitätskinderklinik München zur Verfügung¹.

Für die vorliegende Untersuchung beschränkte ich mich auf die in den letzten 12 Jahren (1917—28) zur Beobachtung gekommenen Fälle von akutem Kehlkopfcroup. Aus den Anamnesen konnte ich bei insgesamt 1069, das ist nahezu sämtlichen Fällen den genauen Erkrankungsstag mit Sicherheit festlegen. Als erster Krankheitstag wurde der Tag des ersten Auftretens von Erscheinungen von Kehlkopfcroup gebucht (heisere Stimme, heiserer, bellender Husten, erschwertes Atmen und dergleichen).

Die Fälle stammen fast ausnahmslos aus München selbst oder seiner nächsten Umgebung. Nur vereinzelte (7 Fälle) kamen aus dem weiteren Oberbayern oder nördlichen Schwaben, wo sie erkrankt und tracheotomiert und der Klinik wegen erschwerten Decanulements zugewiesen worden waren. Jedenfalls erkrankten somit sämtliche Fälle in einer eng umschriebenen Gegend, für welche meteorologisch zu gleichen Zeiten durchweg gleiche Verhältnisse vorliegen. Die Fälle stellen andererseits die gesamten Münchner Erkrankungen bis auf wenige Ausnahmen dar; für die Aufnahme von Kehlkopfcroup, der ja im wesentlichen Kinder betrifft, käme nur noch die Kinderabteilung des Krankenhauses München-Schwabing in Frage, wo indes nach Mitteilung ihres Leiters, Prof. Dr. Husler, seit Jahren nur ganz vereinzelte Fälle zur Aufnahme kommen.

Das zahlenmäßig große Material der Münchner Kinderklinik ist also nur in einem Punkte durch das früher bearbeitete Würzburger zu ergänzen. Das letztere hatte folgende prinzipiell wichtige Tatsache gezeigt: Croupfälle treten nahezu gleichzeitig in räumlich erheblich getrennten Orten auf.

Als Beispiele seien nur zwei größere Gruppen angeführt.

Tabelle 1. „Gleichzeitige“ Croupfälle an verschiedenen Orten eines kleinen Gebietes.

	Erkrankungstag	Entfernung des Erkrankungsortes von Würzburg
Gruppe I	24. Januar 1927	7 km N
	25. „ 1927	5 km W
	27. „ 1927	5 km W
	31. „ 1927	12 km SO
	2. Februar 1927	12 km S
Gruppe VIII	11. März 1928	5 km SO
	15. „ 1928	22 km NW
	16. „ 1928	35 km NNW
	17. „ 1928	31 km S
	20. „ 1928	5 km SO

¹ Auch an dieser Stelle möchte ich für dieses bereitwillige Entgegenkommen meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

An irgendwelche direkte Beziehung zwischen den Erkrankten ist also gar nicht zu denken.

Diese Feststellung ist nunmehr noch erweiterungsfähig. Beim Vergleich der Würzburger und der Münchner Fälle der Jahre 1927/28 zeigt sich erstaunlich oft ein fast auf den Tag erfolgendes Zusammentreffen von Erkrankungen in beiden Orten.

Tabelle 2. „Gleichzeitige“ Croupfälle in Würzburg und München.

	Erkrankungsdaten von Fällen	
	in Würzburg	in München
1927 Januar/Februar . . .	24, 25, 27, 31, 2	22, 25, 27, 27, 29, 30, 2
April	25	23, 26
Oktober	28	30
Dezember	14	12, 15
1928 Februar	3, 5, 6, 11	2, 7
März	11, 15, 16, 17, 20	11, 19, 19, 20
Mai	13	11

Die Koinzidenz von Erkrankungsfällen an verschiedenen Orten hatte ich schon in meiner ersten Mitteilung vermutet. Sieht man in den Wetterkarten der betreffenden Zeiten nach, so ergibt sich, daß in diesen Koinzidenzzeiten Würzburg und München stets nahezu auf der gleichen Isobare liegen, beide Orte also gleichzeitig von dem gleichen atmosphärischen Gebiete überschritten wurden.

Dieses Verhalten gab einen Fingerzeig für weitere Untersuchung. Größere Bedeutung möchte ich ihm vorerst nicht beilegen. Ich hatte allerdings die Absicht, diesen Weg weiter zu gehen und hatte zu diesem Zweck eine Sammelstatistik angeregt. Leider fand diese Bitte bis jetzt keine Beachtung und auch das Ersuchen an einige Anstalten war ohne Erfolg.

Noch in einem weiteren Punkte bestätigten sich die Würzburger Erfahrungen.

Das klinische Syndrom „Croup“ ist für uns lediglich der Ausdruck für die Manifestation einer Grundkrankheit am Kehlkopf und in der Trachea. Als solche Grundkrankheiten kommen in Frage in erster Linie die Diphtherie (es kommt zur primären oder zur sekundär descendierenden Kehlkopfdiphtherie), dann die Masern (es kommt zum echten Masernfrüh- bzw. Spätercroup oder auch infolge Immunitätssenkung zur Komplikation mit Diphtherie), endlich die Grippe (Laryngotracheitis, Pseudocroup) und in zahlenmäßig sehr seltenen in meinem Material nicht vorkommenden Fällen der Scharlach (nekrotisierende Tracheitis und Laryngitis). Auch für München zeigte sich nun wieder die in meiner ersten Arbeit schon hervorgehobene Eigentümlichkeit, daß Diphtherie-, Grippe- und Maserncroup in buntem Wechsel gleichzeitig nebeneinander auftreten mit zahlenmäßigem Überwiegen der echten Diphtherie natürlich, aber jedenfalls so, daß auch für München nicht die Grundkrankheit, sondern die Croupkomplikation das gruppenbildende Moment liefert.

Freilich gilt auch für den Croup in München ganz die von Pospischill betonte Tatsache, daß nicht selten trotz aller Sorgfalt eine endgültige Differentialdiagnose vor allem zwischen Diphtherie- und Grippecroup nicht gestellt werden kann.

Ich möchte aus Raumgründen darauf verzichten, diese obige Erscheinung durch eine Tabelle zu belegen, wie ich auch auf eine Art kalendarische Tabelle der Erkrankungsstage sämtlicher 1069 Fälle verzichten muß.

Weitere statistische Angaben zu dem Material werden im Laufe der Darstellung noch zu geben sein (s. S. 317).

Bei der Durcharbeitung zeigte sich sofort etwas sehr wesentliches. Es treten nicht nur zahlreiche, zeitlich eng begrenzte Schübe der Krankheitsfälle auf, sondern selbst in Zeiten sehr reichlicher Croupfälle drängen sich diese fast durchweg auf enge Zeiträume von ganz wenigen Tagen zusammen, dann folgen ganz kurze Zwischenräume von 1—2 Tagen, worauf neuerdings ein Schub von Fällen erfolgt. So entstehen unter Umständen nach mehrmaliger Wiederholung dieses Vorgangs „Gruppen II. Ordnung“ in größerer Ausdehnung. Die sie zusammensetzenden kleinen Schübe oder „Gruppen I. Ordnung“ mußten vor allem untersucht werden, denn hier hatte man den unbedingten Eindruck, daß sich in dieser Zeit ein wesentliches ursächliches Moment abspielen müsse¹.

Man könnte zunächst daran denken, dem Problem nun auf statistischem Wege näher zu kommen. Man könnte etwa die Zahl der Krankheitsfälle statistisch in Beziehung zu setzen versuchen mit dem Wechsel gewisser Mittelwerte aus meteorologischen Elementen. Ein Versuch hierzu zeigte aber sehr rasch die Aussichtslosigkeit solcher Methoden.

Einer Lösung und vor allem einer statistischen Lösung widerstrebt das Problem deshalb so sehr, weil es sich hier um die Frage nach einer Korrelation zweier ungemein komplexer Begriffe handelt. Weder „Wetter“ noch „Krankheit“ läßt sich jedes für sich auf eine einfache Formel bringen. Für den Begriff „Krankheit“ brauche ich an dieser Stelle einen Hinweis in dieser Richtung nicht zu geben, nachdem die Fragen der Erbfaktoren, des Milieus, der Disposition und Konstitution als Krankheitsfaktor heute in regster Diskussion stehen. Bekanntes und Ungeklärtes wäre hier nur zu wiederholen.

Das meteorische Milieu als Teil der Umwelt, der exogenen Faktoren also, dieses Milieu können wir zwar an bestimmten einfachen Elementen messend verfolgen — ganz so wie wir Krankheitssymptome mehr und mehr meßbar zu machen versuchen — aber in beiden Fällen bleiben wir uns bewußt, daß diese Messungen hinter das Wesen der Vorgänge im besten Falle blicken lassen. Die meteorologischen Meßresultate sind, wie Jakobs treffend sagt, „gewissermaßen nur die Fußspuren über uns hinweg schreitender atmosphärischer

¹ Ich habe in meiner früheren Arbeit eingehender begründet, daß eine „zufällige Gruppenbildung“ die Beobachtung nicht erklären kann, daß die letztere die Wahrscheinlichkeitstheoretisch zu errechnende zufällige „Erwartung“ um das Vielfache übertrifft. So hatte sich für Würzburg ergeben, daß die zufällige Erwartung um das mindestens 8fache übertroffen wird.

Eine ähnliche Rechnung ließe sich auch für das Münchner Material durchführen. Allerdings würde sich da eine Schwierigkeit ergeben, die zu einer gewissen Willkür führte. Die große Zahl (etwa 2—300) von Gruppen I. Ordnung, ihre Zeit und Besetzung durch Krankheitsfälle läßt sich zunächst nicht ohne weiteres auszählen; da nämlich die Gruppen zeitweise so dicht sich folgen, ist eine Grenze zwischen ihnen schwer zu ziehen (s. später). Dann aber müßte man bei dem großen Material natürlich trennen etwa zwischen Dubletts an einem Tag, an 2, an 3 Tagen, Triplets an 1, an 2, an 3 Tagen usw. Das gäbe eine sehr umständliche Berechnung und Wahrscheinlichkeitstheoretische Ableitung, die beim Leser höchstwahrscheinlich lediglich den Eindruck hinterließe, als solle hier durch langatmige Rechenkunststücke unter allen Umständen etwas bewiesen werden.

Gebilde höherer Art“, die man in der Medizin bis jetzt kaum beachtet hat, wie ich hinzufügen möchte.

Diese Vorbemerkungen schienen deshalb angebracht, weil sie einiges Licht auf die einzuschlagende Methodik werfen; weil sie uns auch in mancher Hinsicht erklären, warum viele frühere Untersuchungen methodisch scheitern mußten.

Will man über einen fraglichen Zusammenhang von wechselnden meteorischen Einflüssen und Krankheiten Untersuchungen anstellen, so muß man sich freimachen von drei Trugschlüssen.

1. Wir dürfen niemals glauben, daß wir bei gehäuften Vorkommen von Krankheitsfällen stets ein „bestimmtes Wetter“ im Laiensinne fordern müssen, um einen meteorischen Einfluß anzuerkennen. Ebensovienig dürfen wir annehmen, daß die paar laufend gemessenen meteorologischen Elemente (Barometerstand, Temperatur, Feuchtigkeit, Windstärke und Windrichtung, Himmelsbedeckung, Niederschläge, Gewitterbildung) sich im gleichen Sinne ändern müßten, um den Einfluß meteorischer Faktoren anzuerkennen. Diese sind nur als Ausdruck, als Symptome eines viel allgemeineren Geschehens zu werten, das wir nach Möglichkeit auf zusehen haben. Was zunächst zu untersuchen ist, ist lediglich die Frage, ob die bei gewissen Krankheiten beobachtete zeitliche Häufung zusammenfällt mit bestimmten atmosphärischen Vorgängen. Über den feineren Kausalzusammenhang wird dann erst eine weitere Forschung, vor allem eine enge Zusammenarbeit von Medizin und Meteorologie etwas Definitives aussagen können.

2. Dieser letztere Umstand besagt weiterhin, daß wir uns die Beziehung Wetter — Krankheit zunächst niemals grob mechanisch denken dürfen, etwa als Einfluß von Kälte, Trockenheit, Feuchtigkeit, Druckschwankung und dergleichen. So einfach liegen die Dinge bestimmt nicht. Das hat schon Altschul erkannt, wenn er 1891 in bezug auf die vielen, im einzelnen auf einen Krankheitseinfluß untersuchten meteorologischen Elemente schreibt: „Aus einem solchen Chaos von Details kann eben niemals das Licht der Wahrheit geboren werden!“ Nicht das einzelne meteorologische Element, sondern der „Akkord“ derselben wird von Bedeutung sein, wie Linke betont.

3. Wir dürfen niemals glauben, daß ein bestimmter Witterungseinfluß jedesmal zur Krankheit führen muß, wenn er beobachtet wird. Ob er zu Erkrankungen führt, hängt einzig und allein davon ab, ob er „ansprechfähige“ Individuen („Receptoren“) trifft. Andernfalls geht er reaktionslos, blind vorüber. Diese selbstverständliche Bemerkung soll hier nur andeuten, daß die Untersuchung, wie Individuen ansprechfähig werden, als neues Problem hier auftaucht, aber hier nur gestreift werden kann (s. S. 323).

Es blieb also einzig und allein der umständlichere Weg der Einzeluntersuchung, wie übrigens schon eine Reihe von Autoren (Seibert, Goldberg, Hammerschlag u. a.) vor langem betont haben. Zu diesem Zweck legte ich für jede der durch das Vorkommen einer „Gruppe I. Ordnung“ interessierenden Zeiten graphische Darstellungen (nach Art der im folgenden wiedergegebenen) an, in denen die wesentlichsten meteorologischen Elemente in ihrer laufenden Änderung übersichtlich zu verfolgen waren¹. Jeder Croupfall wurde

¹ Die Werte für die Messungen wurden den von der Bayerischen Landeswetterkarte laufend herausgegebenen „Monatsübersichten über die Witterungsverhältnisse in Bayern“,

mit seinem Erkrankungsbeginn in diesen Darstellungen vermerkt. Sporadische Fälle wurden nur vereinzelt zur Untersuchung herangezogen, da bei diesen ein „Zufall“ immerhin noch eine Rolle spielen konnte.

Durch Vergleich all dieser Zeichnungen mußten sich aus dem großen Material dann Typen herauschälen, in denen sich gleiche meteorische Veränderungen immer wiederholten, sofern ein Zusammengang überhaupt vorlag. Ergaben sich solche meteorologische Typen, für die Gruppen, so war das diesen Veränderungen der Elemente übergeordnete meteorische Geschehen zu ermitteln, es war sozusagen das zu den jeweiligen Fußspuren gehörige atmosphärische Gebilde höherer Ordnung aufzusuchen. Erst dann konnte man sehen, ob dieses letztere auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen sei¹.

III. Die meteorischen Vorgänge zur Zeit der Gruppenbildung.

Am Würzburger Material hatte sich ergeben, daß Stenosen anscheinend vorwiegend in zeitlichem Zusammenhang stehen mit dem Durchzug von Tiefdruckgebieten, und zwar erfolgten die Krankheitsfälle sowohl auf der Vorder- wie auf der Rückseite des Tiefs. Das gab einen Fingerzeig für weitere Untersuchung. Im folgenden sollen nun die sich sehr klar herauschälen Typen gezeigt werden. Eine Veröffentlichung des gesamten Materials ist aus technischen Gründen nicht möglich. Es würde eine zu große Zahl von Abbildungen erfordern. So wird jeder Typus lediglich durch eine Anzahl gut durchsichtiger und instruktiver Beispiele belegt werden. Die Zahl der Belege ließe sich in jedem Falle vervielfachen². Auf die Wiedergabe umfangreicherer meteorologischer Tabellen glaube ich hingegen verzichten zu können, da sie zum „Lesen“ eine Übung verlangen, welche nicht allgemein vorausgesetzt werden konnte.

Den Beispielen ist stets eine Erläuterung beigegeben. Sie soll nicht nur auf die ohne weiteres beobachtbaren Änderungen kurz hinweisen, sondern sie soll außerdem eine Art Anleitung bilden, das meteorische Geschehen aus seinen Symptomen zu beurteilen. Daher wurden absichtlich Beispiele gewählt, aus denen zuweilen die äußerliche Vielgestaltigkeit ein und desselben Vorgangs gezeigt werden konnte.

sowie insbesondere den Tabellen im Deutschen meteorologischen Jahrbuch, Jahrgang 1917–27 Band Bayern, für 1928 den Wetterkarten entnommen. Die Landeswetterwarte München hat mir dieses Material in entgegenkommendster Weise zur Verfügung gestellt, wofür ich ihr und vor allem Herrn Hauptobservator Privatdozent Dr. A. Huber meinen wärmsten Dank aussprechen möchte.

¹ Um nicht durch die große Zahl dargestellter Elemente ganz unübersichtliche Kurven zu erhalten, rate ich jedem Untersucher, für den Einzelfall mit möglichst wenig Elementen auszukommen und sich nur die Frage vorzulegen, „welche Störung liegt hier vor“. Ferner tut man gut, jede Darstellung für eine Gruppe gesondert anzulegen, um sie dann leicht nach Typen usw. ordnen zu können.

² Diese und ähnliche Figuren habe ich demonstriert in meinen Vorträgen in der gemeinsamen Sitzung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin vom 8. April 1929 in Wiesbaden, in der Sitzung der physikalisch-medizinischen Gesellschaft Würzburg vom 16. Mai 1929, sowie auf Einladung auf der Hauptversammlung der Mittelrheinischen Studiengesellschaft für Klimatologie und Balneologie vom 20. April 1929 in Bad Soden i. T.

1. Die durch Auswirkung der Polarfront ausgelösten Krankheitsfälle.

Allgemeine meteorologische Vorbemerkungen.

Die Troposphäre stellt die unterste, noch unter der Einwirkung der Erdoberflächenstrahlung stehende Luftschicht dar, welche sich, in den verschiedenen Zonen verschieden, etwa 8—11 km hoch erstreckt. Die Vorgänge in ihr sind für unsere nördlich gemäßigten Zone ganz besonders bestimmt durch Phänomene, welche sich an der Grenzfläche zweier Luftströmungen abspielen. Im Norden strömt sog. Polarluft von Ost nach West — also gegen die Rotationsrichtung der Erde. Südlich davon in der gemäßigten Zone und am Nordrand der subtropischen Zone strömt sog. Tropikluft von West nach Ost — also in der Richtung der Erdrotation.

Die beiden Luftarten („Luftkörper“) unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der entgegengesetzten Strömungsrichtung, sondern sie sind vor allem auch physikalisch sehr weitgehend voneinander verschieden. In der folgenden Tabelle sind einige wesentlichste Unterschiede kurz zusammengestellt.

Tabelle zur „Luftkörpercharakteristik“¹.

Polarluft	Tropikluft
Kälter als die Unterlage	bodengekühlt, sonst warm
stabil geschichtet	instabil geschichtet
spärlicher Gehalt an kleinen „Kernen“ ²	reichlicher Gehalt an größeren Kernen
durchsichtig	stark opac
relativ trocken	relativ feucht
diatherman ³	schlechter diatherman
stark durchlässig für kurzwellige Strahlung	schwach durchlässig für kurzwellige Strahlung
geringer Jonengehalt	starker Jonengehalt
schwach elektrisch geladen	stark elektrisch geladen

Diese Unterschiede führen dazu, daß an der senkrecht zur Erdoberfläche verlaufenden Grenzschicht beider Luftkörper keine Mischung derselben eintritt, sondern daß sich die warme Tropikluft und die kalte Polarluft in einer scharfen „Diskontinuitätsfläche“, der **Polarfront**, berühren. Diese Grenzfläche, die natürlich nicht als mathematische Fläche, sondern als „Unstetigkeitsschicht“ bestimmter Dicke zu denken ist, verhält sich nun etwa so wie eine elastische Membran, d. h. sie gibt Druckkräften nach jeder Richtung nach, erleidet Vorbauchungen und Einbuchtungen⁴. Nun müssen an einer solchen

¹ In Anlehnung an eine Tabelle von Prof. Dr. Linke, des Leiters des meteorologischen Instituts Frankfurt und an briefliche Mitteilung von Prof. Dr. Weickmann, des Leiters des meteorologischen Instituts Leipzig.

² „Kerne“ sind kleine, nicht gasförmige Teilchen, die der Luft beigemischt sind und für die „Sichtigkeit“ sowohl wie für die elektrischen Eigenschaften eine große Rolle spielen.

³ In hohem Maße durchlässig für Wärmestrahlung, ohne dieselbe nennenswert zu absorbieren.

⁴ Im übrigen hat sich die meteorologische Forschung der letzten Jahre sehr eingehend mit den verwickelten Strukturverhältnissen und Vorgängen in diesen „Unstetigkeitsschichten“ befaßt (z. B. in den Untersuchungen des Aeronautischen Observatoriums Lindenberg i. d. Mark, Leiter Geh. Rat Dr. Hergesell). Hier kann darauf nur hingewiesen werden.

Grenzfläche nach Helmholtz Wellenbewegungen auftreten, d. h. etwa ein abwechselndes Vordrängen und Zurückgedrängtwerden der Polarluft. Nach heute allgemein anerkannter Auffassung (vor allem auf Grund der Untersuchungen der Norwegischen Meteorologenschule Bjerknes, Solberg, Bergeron u. a.) bilden diese Wellen der Polarfront die Kerne für die bekannten Depressionen (Zyklone).

Schema zu Entstehung und Aufbau einer Depression (Zyklone)

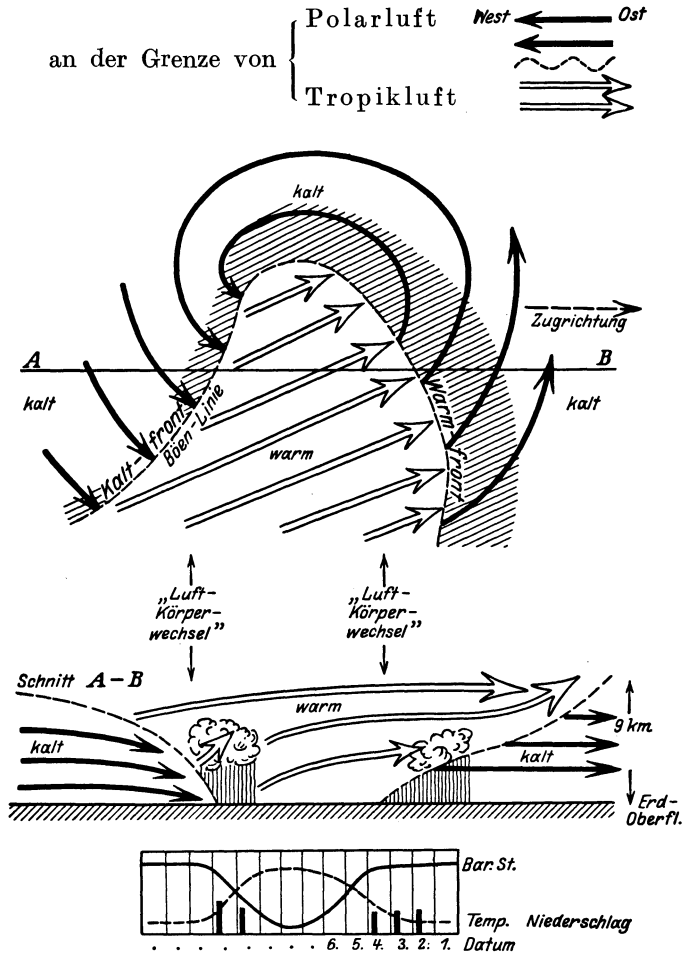


Abb. 1. (Erklärung im Text.)

In vorstehendem Schema¹ ist ein solches von der Tropikluft in die Polarluft vorgetriebenes Wellental dargestellt und zwar zunächst auf dem Horizontalschnitt, d. h. so wie das Gebilde auf der Erde liegt. Das ganze Gebilde stellt ein Tiefdruckgebiet, eine Depression oder Zyklone dar.

¹ Die Abbildung ist in Anlehnung an ein Schema des Monatsberichts der Bayerischen Landeswetterwarte vom April 1925 gezeichnet.

Im Zentrum haben wir warme Tropikluft, welche auf der Vorderseite (rechts) die Polarluft vor sich herstößt. Diese letztere gerät in die übrige Strömungsrichtung der Polarluft und wird auf diese Weise im Gegensinne des Uhrzeigers in Rotation versetzt (Windrichtung). Diese Rotation kann sogar durch Wirbelbildung zur Abschnürung des ganzen Gebildes führen. Auf der Rückseite des Warmkernes (links) drückt die schwere Polarluft nach. So zieht das ganze Gebilde von West nach Ost über die Erde (von Sonderfällen abgesehen). Für unser Gebiet sind es vor allem aus der Gegend von Island kommende Depressionen, unter deren Wirkungen wir stehen.

Auf der Vorderseite treten also alle von der Zyklone überschrittenen Orte plötzlich aus der kalten kontinentalen Polarluft in die warme Tropikluft über, das Thermometer steigt, das Barometer fällt. Wenn wir von täglichen Wetterkarten absehen, so können wir also aus dem örtlichen Gang von Temperatur und Barometerstand allein in vielen Fällen schließen, daß ein „Luftkörperwechsel“ stattgefunden hat, daß die „Warmfront“ einer Depression den Ort passiert hat. Mit diesem Luftkörperwechsel erfolgt, wenn wir uns an die physikalischen Unterschiede beider Luftartenerinnern, ein plötzlicher Wechsel des gesamten meteorischen Milieus, welcher alle Lebewesen des passierterten Ortes trifft.

Das umgekehrte erfolgt auf der Rückseite, der „Kaltfront“ der Depression. Sobald die hier vorhandene Diskontinuitätsfläche den Ort passiert, erfolgt ein Luftkörperwechsel im Gegensinne, ein plötzlicher Übergang von der Tropik- in die Polarluft: Das Thermometer fällt, das Barometer steigt. Der Ort rückt aus dem warmen Sektor der Zyklone in die aus polaren Luftmassen gebildete Antizyklone ein. Wieder können wir aus diesem Verlauf der Elemente auf einen Wechsel im meteorischen Milieu schließen.

Da an den beiden Grenzflächen sich noch andere, oft sehr charakteristische Vorgänge abspielen, aus denen wir manche Schlüsse ziehen können, sei hier noch einiges angefügt.

Legen wir, wie in der Abbildung gezeichnet, einen Schnitt AB, senkrecht zur Erdoberfläche durch die Depression, so sehen wir an der Vorderseite die warme Tropikluft über die Polarluft aufsteigen. Erstere kommt damit in Höhen niedrigeren Druckes, sie muß sich abkühlen, ihr Sättigungsdefizit sinkt und da sie sehr wasserdampfreich war, erfolgt Wolkenbildung (Schichtwolken, Stratuswolken), evtl. fällt der sog. „Aufgleitregen“.

Auf der Rückseite pflügt sich die mit großer Geschwindigkeit und Gewalt nachstürzende Polarluft unter die Tropikluft, stößt diese gewaltsam in die Höhe, es erfolgt aus analogen Gründen Bildung von Haufenwolken (Cumuluswolken), Gewitterwolken, vielfach böenartiger Regen¹, eventuell Neigung zu Böengewitter. Wegen dieser Erscheinungen spricht man von der Kaltfront auch als der „Böenfront“.

Das gesamte „Niederschlagsfeld der Zyklone“ ist im Schema schraffiert gezeichnet.

¹ Böen sind stoßweise und mit hoher Geschwindigkeit erfolgende Windstöße.

Folgende Übersicht faßt das Gesagte zusammen:

Zyklone (Depression)	
Vorderseite	Rückseite
Warmfront	Kaltfront
Thermometer steigt	Thermometer fällt
Barometer fällt	Barometer steigt
Schichtwolken (Stratus)	Haufenwolken (Cumulus), Gewitterwolken
„Aufgleitregen“	„Böenfront“: Böen — Böengewitter — Böenregen

Soweit der typische Ablauf einer Zyklone. Derselbe unterliegt mannigfaltigen Wandlungen, von denen einige später zu nennen sind. Aufgabe der Wettervorhersage ist es ja gerade, Weg und Wandlung einer Zyklone möglichst vorher zu bestimmen.

a) Die Krankheitsfälle auf der Zyklonrückseite (beim Einbruch polarer Luftmassen).

Der feinere Ablauf einer Zyklone interessiert für unser Problem nur in manchen Einzelfällen. Wir haben uns mit dem Luftkörperwechsel, dem Wechsel des meteorischen Milieus zu befassen und es sollen lediglich aus Darstellungsgründen die Fälle auf der Zyklonrückseite, der Kaltfront zuerst besprochen werden; allgemeiner gesagt die Fälle beim Einbruch polarer Luftmassen. Denn ob die letzteren in ausgeprägter Form einer Zyklonrückseite angehören, oder auf anderem, komplizierterem und hier nicht im einzelnen zu besprechenden Wege in unser Gebiet eindringen, ist für die Frage eines Wechsels des Meteorischen Milieus, für die Ausbildung einer Unstetigkeitsschicht, für die Frage des Endeffektes also, nebensächlich.

Nach dem Vorhergehenden müssen wir beim Polarlufteinbruch sinkende Temperatur und steigenden Druck erwarten. Der Temperaturgang ist besonders aufschlußreich, er fällt mit dem Polareinbruch entweder erheblich, d. h. das Tagesmittel der Temperatur sinkt rasch gegen jenes der Vortage oder es erfolgt wenigstens ein plötzliches Löschen der gewöhnlichen Mittagserwärmung.

Mit einer sich geradezu aufdrängenden Häufigkeit treffen Croupfälle zusammen mit einem Polarfrontvorstoß, wofür das Folgende Beispiele bringt.

Zu den Abbildungen.

Sämtliche Abbildungen sind in gleichem Maßstab gezeichnet. Das Koordinatenverhältnis ist das in graphischen Darstellungen der Bayerischen Landeswetterwarte übliche. Selbstverständlich wurden in dem in den Abbildungen dargestellten Zeitraum stets sämtliche beobachtete Croupfälle eingetragen.

Ein Teil der Abbildungen enthält nur einige charakteristische meteorologische Elemente, nämlich:

- Verlauf des Barometerstandes in München.
- Temperatur in täglichen Schwankungen in München.
- .-.-.-.- Temperatur in täglichen Schwankungen auf dem Zugspitzgipfel.

Der Abstand zweier horizontaler, ausgezogener Linien entspricht stets 10 mm Druck bzw. 10° Temperatur.

Ein weiterer Teil ist ergänzt durch folgende Angaben:

----- Tagesmittel der Temperatur in München (bestimmt, wie meteorologisch üblich als $\frac{1}{4}$ der Summe aus der Ablesung um 7 Uhr, 14 Uhr und dem doppelten der Ablesung um 21 Uhr.

↗ Pfeile geben die Windrichtung an, die Pfeilfahne versinnbildlicht in Querfährchen die Windstärke.

Schwarze Säulen: Niederschlagsmengen, gemessen von 7 Uhr morgens des Vortages bis 7 Uhr morgens des Ablesungstages. Für diese Säulen gelten die am linken Rand der Abbildungen angegebenen Maßstäbe (Ordinaten) in Millimeter. Für die Bewertung der Niederschlagsmenge sei angegeben, daß ein mittlerer Regentag einige mm Niederschlag bringt. Eine Niederschlagsmenge von 10 mm und darüber wird bereits von den Wetterwarten telegraphisch an die Ämter für Gewässerkunde, welche dem Stromgebiet des Beobachtungsortes nach zuständig sind, gemeldet für den Hochwassermeldedienst.

⚡ = Gewitter (Niederschlagsmenge am folgenden Tag vermerkt, s. Vorstehendes).

Schraffierte Kurvenflächen am Unterrand der Abbildung geben die Änderung der Himmelsbedeckung wieder. Diese wird zu den täglichen Ablesungszeiten um 7, 14 und 21 Uhr nach einer Skala geschätzt, in der 0 gleich wollos, 10 gleich völlig bedeckt bezeichnet. Die Linie 10 bildet in der graphischen Darstellung den oberen Rand der Rechtecke, in denen schraffiert ist.

↓ = Zeitpunkt der Erkrankung an Croup.

Zu Abb. 2. Am 16. September Andringen einer Kaltfront (Druckanstieg), deren Einbruch am 17./18. endgültig erfolgt, wie am Temperaturverlauf deutlich wird.

Je ein Croupfall am 16., 17. und 18.

Zu Abb. 3. Der Kaltfronteinbruch kündigt sich am 19. durch ein starkes Böegewitter an. 21. bis 23. Mai Kaltfronteinbruch mit Temperatursturz unter heftigen Westwinden. Dicht vor und im Kaltlufteinbruch 4 Croupfälle.

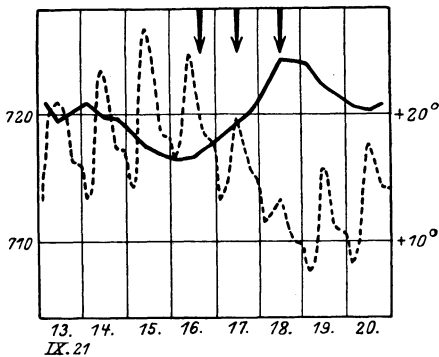


Abb. 2. September 1921. 3 Fälle.

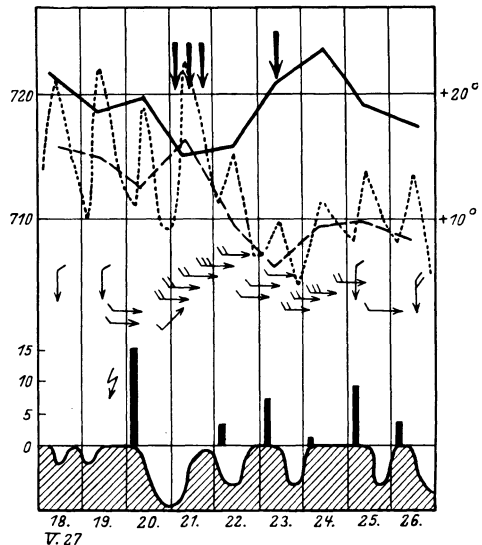


Abb. 3. Mai 1927. 4 Fälle.

Zu Abb. 4. Bei typischer Kaltfront am 14./15. Februar mit enormem Absinken der Temperatur, mit leichtem Druckanstieg erfolgen 3 Krankheitsfälle.

Zu Abb. 5. Am 30. April erfolgt Kaltfronteinbruch, der zu völligem Ausbleiben des Temperaturmittagsgipfels und zu starkem Druckanstieg führt.

3 Fälle am gleichen Tag.

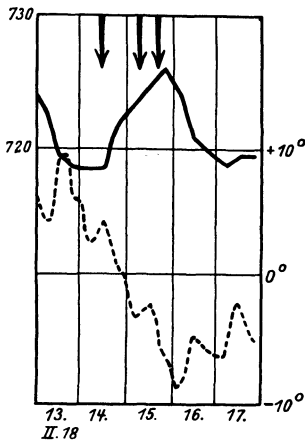


Abb. 4. Februar 1928. 3 Fälle.

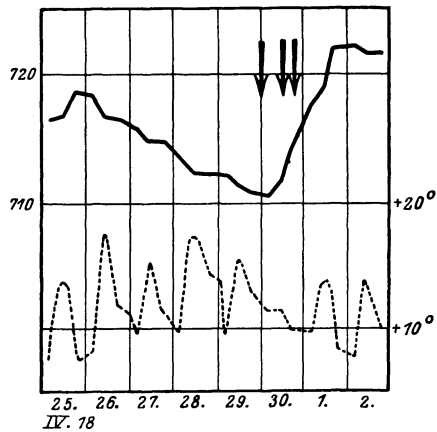


Abb. 5. April 1918. 3 Fälle.

Zu Abb. 6. Am 24. Dezember 1921 erfolgt ein typischer Kaltfronteinbruch; die Temperaturen sinken ab, Barometer steigt stark an. Am 26. folgt eine weitere Kaltluftstaffel nach, die mit einem nochmaligen Temperaturrückgang und fast völligem Ausbleiben der Mittagserwärmung und mit nochmaligem Druckanstieg beantwortet wird.

3 Croupfälle am 24., ein weiterer am 26. Dezember.

Zu Abb. 7. Nach einer Warmfront am 2. März erfolgt am 3. ein neuer Kälteeinbruch. Er führt zu starkem Druckanstieg. In München fehlt am 3. und 5. die Mittagszacke der Temperatur

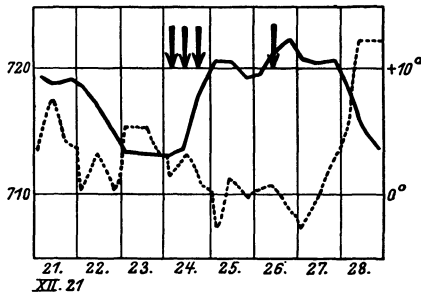


Abb. 6. Dezember 1921. 4 Fälle.

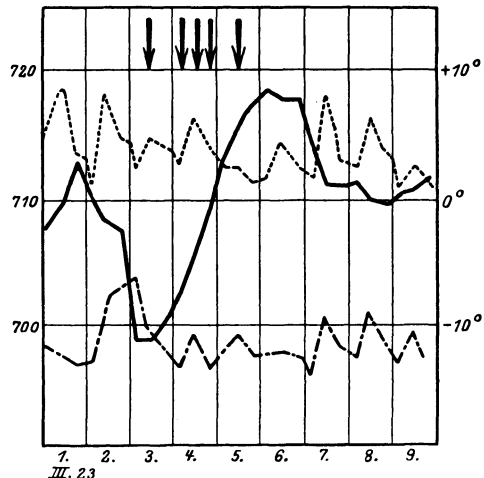


Abb. 7. März 1923. 5 Fälle.

nahezu ganz, zu nennenswertem Absinken der Temperatur kommt es allerdings nicht. Doch ist die Temperaturlage im ganzen sehr niedrig, zwischen $+3$ und 6° .

Solche Fälle sind nicht selten, besonders in den Wintermonaten. Die eindringende Polarluft führt nicht zur Abkühlung, wenn sie auf ihrem Weg über den im Winter wärmeren Ozean in den unteren Schichten etwas vorgewärmt einen eventuell durch starke Ausstrahlung abgekühlten Kontinent trifft (in solchen Fällen können polare Luftmassen sogar zu Erwärmung führen).

Daß ein Polarfrontvorstoß erfolgte, zeigt — abgesehen vom Barometerstand — die Zugspeitztemperatur, die innerhalb 24 Stunden um fast 8° absinkt (es ist die Rückseite einer „Warmshale“; vgl. später).

Der Fall Abb.7 beweist, daß die Temperatur als solche, die Temperaturdifferenz zwischen ankommenden und verdrängten Luftmassen

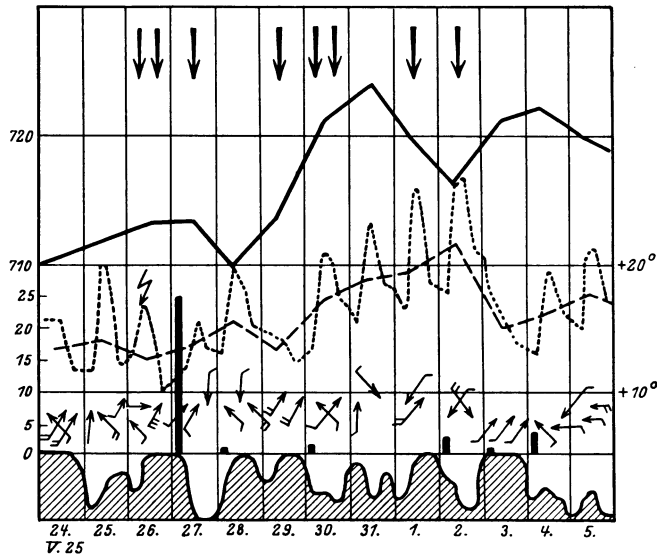


Abb. 8. Mai/Juni 1927. 2 Gruppen zu je 3 Fällen, 1 Gruppe zu 2 Fällen.

nicht das maßgebende ist, daß trotz Fehlens von Abkühlung Croup trotzdem synchron mit dem Luftkörperwechsel auftritt.

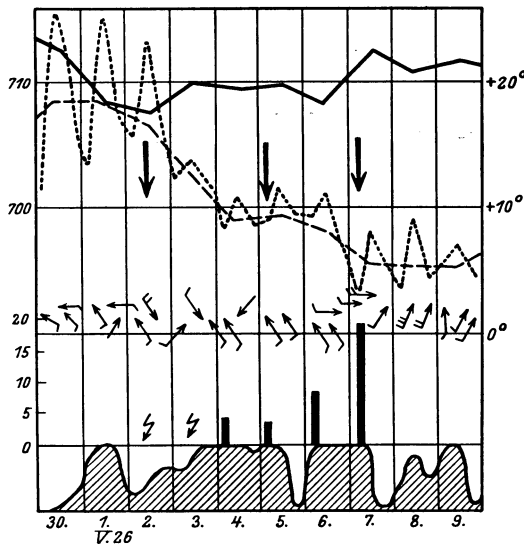


Abb. 9. Mai 1926. 3 Fälle.

Zu Abb.8. Dreimaliger Kaltfronteinbruch: 1. Am 26./27. Mai zeigt sich der Kaltfronteinbruch an der (nächtlicher Temperatur nur wenig Rückgang trotz bedeckten Himmels, also nicht infolge Ausstrahlung). Dagegen erfolgt er unter schwerer Gewitterbö mit 24 mm Niederschlagsmenge am nächsten Morgen. (Gleiches auch in Bamberg, Hohenpeissenberg und Zugspitze gemeldet, auf letzterer mit Schneegestöber und 10 cm Neuschnee endigend.) Es handelte sich somit um eine ziemlich ausgedehnte Gewitterfront. 2. und 3. Die Kaltfronteinbrüche am 29. Mai und 3. Juni völlig typisch, der letztere geradezu mit Temperatursturz.

Das Beispiel zeigt, wie in Zeiten, in denen hinreichend Empfängliche vorhanden sind, jeder Kaltfronteinbruch zu neuen Gruppen I. Ordnung führen kann.

Gruppen, die so dicht beieinanderliegen, daß sie zwar noch sich gegenseitig deutlich abgrenzen, daß sie aber bei bloßer Berücksichtigung der

Erkrankungsdaten als große Gruppen imponieren. Es zeigt sich hier die später noch eingehender zu besprechende Erscheinung der „Gruppenreihung“ (s. S. 302).

Zu Abb. 9. Vom 2./3. bis 7. Mai erfolgt ähnlich wie Abb. 6 ein schubweises Vorstoßen von Polarluft („Kaltluftstaffeln“). Der mit Gewittern einsetzende und dann zu sehr starken Niederschlägen führende Einbruch führt von Temperaturen über 20° bis nahe an Frost (es ist die Zeit vor den „Eisheiligen“!). Mit jedem Schub erfolgt ein Croupfall.

Während Abb. 7 zeigen sollte, daß die Temperaturdifferenz nicht das letztthin Entscheidende ist bei der Auslösung von Krankheitsfällen, sehen wir hier nur verhältnismäßig geringe Druckanstiege. Das Wesen einer Zyklone besteht eben nicht in einer mächtigen Druckdifferenz gegen die ihr folgende Antizyklone; auch die Druckschwankung ist nur Symptom, nicht Maßstab für meteorisches Geschehen.

Es sei im Hinblick auf späteres erwähnt, daß „Polarluftstaffeln“ (Abb. 6 und 9) unter sich Unstetigkeitsschichten ausbilden. Die zuerst auf den Kontinent gelangte Polarluft „altert“ in wenigen Tagen, d. h. sie verändert ihre physikalischen Eigenschaften erheblich, so daß neu nachdringende „junge“ Polarluft sich mit ihr nicht mischt, sondern sich in einer Unstetigkeitsschicht von ihr abgrenzt.

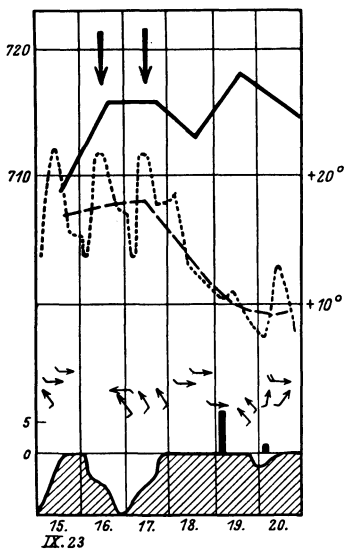


Abb. 10. September 1923. 2 Fälle.

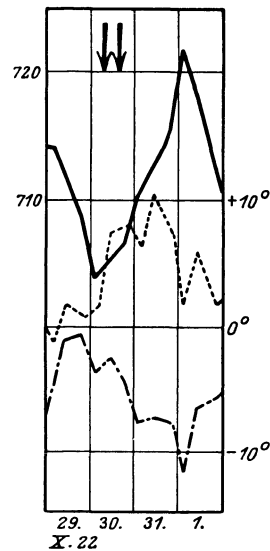


Abb. 11. Oktober 1922. 2 Fälle.

Zu Abb. 10. Am 18. typische Kaltfront mit Temperatursturz; dicht vor ihrem Eindringen 2 Croupfälle. Diese können also dicht vor dem Umschlag schon auftreten (wie ja auch wetterempfindliche Menschen den Umschlag schon vorher fühlen). Wir dürfen uns wie schon gesagt eine Front auch nicht als mathematische Fläche vorstellen, in der sich zwei Luftarten berühren, sondern als mehr oder minder dicke „Unstetigkeitsschicht“, in welcher der Luftkörperwechsel erfolgt.

Diese Gruppe ist übrigens völlig analog der 3. Gruppe in Abb. 8.

Zu Abb. 11. Diese kleine Gruppe soll aus einem besonderen Grunde besprochen werden. Der Verlauf der meteorologischen Elemente überrascht zunächst. Druckanstieg mit Temperaturanstieg in München. Würde man die Zugspitzmessungen nicht heranziehen, so wäre man

geneigt, diesen Vorgang einem ganz anderen (noch S. 299 zu besprechenden) Geschehen zuzuzählen. Gelegentlich Abb. 7 wurde schon gesagt, daß ferner Polarlufteinbrüche unter Umständen sogar zu Erwärmung des Kontinents führen können; Ende Oktober und bei völligem Fehlen von Schnee während des ganzen Monats wäre das allerdings kaum verständlich.

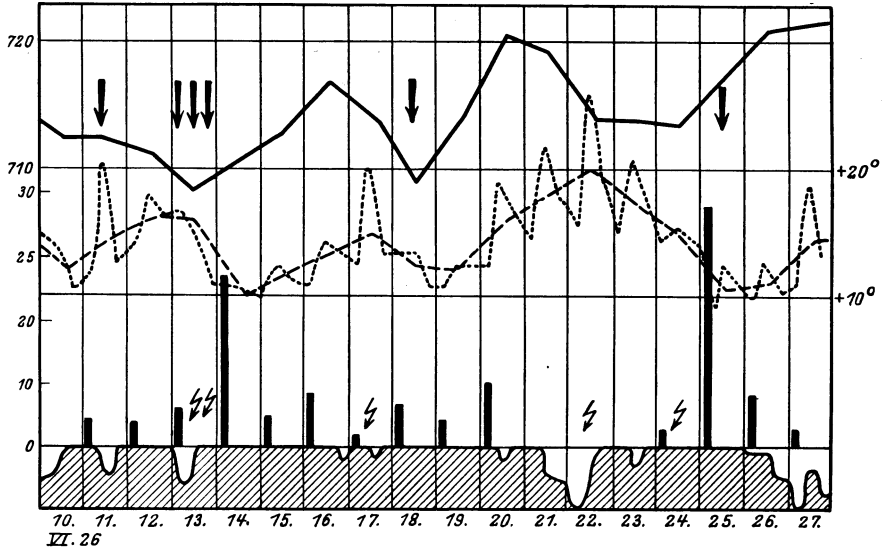


Abb. 12.

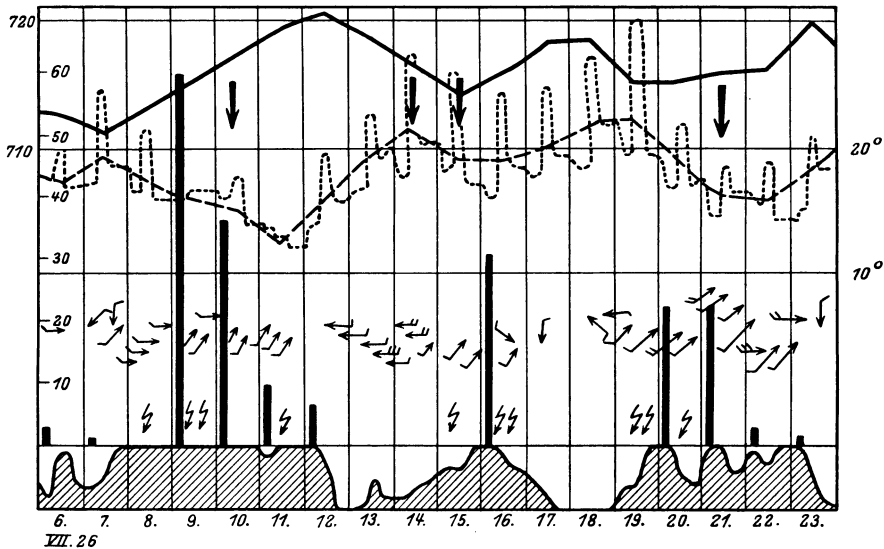


Abb. 13.

Abb. 12 und 13. Juni und Juli 1926.

Dazu kommt, daß der Himmel vom 26. bis 29. Oktober völlig bedeckt war, eine starke Abkühlung durch Ausstrahlung also nicht vorangegangen sein konnte. Dagegen fällt auf, daß die Zugspitztemperatur am 29. fast jener in München gleichkam, dann aber sehr rasch fällt. Es mußten also in dieser Höhe sehr kalte Luftmassen eingebrochen sein. Solches beantworten die darunterliegenden Luftschichten unter Umständen mit „dynamischem

Temperaturanstieg“ infolge Zusammenpressung durch die darübergelagerte schwere Kaltluft („adiabatische Erwärmung“). Diese Auffassung wird durch den Weiterverlauf bestätigt. Im Laufe des 1. November setzt auf der Zugspitze die Warmfront ein (als Warmshale vgl. S. 295). Damit werden die unteren Schichten entlastet und sie beantworten diese Entlastung mit Abkühlung. — Der Durchzug einer Unstetigkeitsschicht ist gesichert. Der Fall beweist aber erneut, wie gleichgültig der Temperaturverlauf als solcher für das Auftreten von Stenosen ist.

Zu Abb. 12 u. 13. Diese beiden Abbildungen sollen nur eine Ergänzung der bisherigen sein. Sie zeigen, wie im Sommer (an sich seltene) Fälle in beiden Monaten insgesamt sechsmal hintereinander im Rhythmus der Kaltfronten auftreten. Die jeweilige Kaltfront zeigt sich hierbei nicht nur am Temperatur- und Druckgang, sondern sie erfolgt jedesmal mit Gewitterbö, die zum Teil zu maximalen Niederschlägen (bis 60 mm!) führen. Hier ist der Durchzug der Kaltfront also jedesmal durch ein auch für den Laien ungemein sinnfälliges Ereignis markiert und in jedem Fall treten die Krankheitsfälle dieser Monate synchron auf.

NB.! Die Kaltfront vom 15. Juli ist am Temperaturgang Münchens allein nicht ersichtlich. Dagegen ist sie auf der Zugspitze sehr typisch. Die Messungen wurden nicht eingezeichnet. Sie betragen zu den Ablesungszeiten am 14. Juli 4,0—7,2—3,6°, am 15. Juli dagegen 2,7—2,9—1,6°; also Temperatursturz. Es handelt sich hier um eine Okklusionserscheinung (s. später).

Die vorstehenden Beispiele (Abb. 2—13) zeigen, daß ein ausgesprochen zeitliches Zusammenfallen der Croupzeiten mit dem Andringen oder Einbrechen polarer Luftmassen erfolgt. Der Verlauf der meteorologischen Elemente war in den Beispielen ein äußerst typischer und das gleiche Bild wiederholt sich in meinem Material in Dutzenden von Fällen.

Erfolgt der Polarlufteinbruch in Schüben („Kaltstaffeln“) so können die Croupfälle in gleichem Rhythmus folgen (Abb. 9).

An einigen weiteren Beispielen (Abb. 7 und 9) konnte gezeigt werden, daß für die Auslösung der Krankheitsfälle weder die barometrische Schwankung als solche, noch vor allem der Temperaturrückgang vorhanden zu sein braucht. Der Luftkörperwechsel oder allgemein der Durchzug einer Unstetigkeitsschicht ist das entscheidende, gleichgültig ob die ankommenden Luftmassen eine Abkühlung, ein Gleichbleiben der Temperatur, ja sogar eine leichte Erwärmung bringen. Die Analyse des Durchzugs einer Unstetigkeitsschicht und die Abtrennung mancher Fälle von ganz anders gearteten, später zu besprechenden meteorischen Vorgängen gelingt in den meisten Fällen ohne weiteres, wenn man Messungen in größerer Höhe heranziehen kann. Solche stehen für München regelmäßig in selten günstiger Weise zur Verfügung in den Messungen des relativ nahen Observatoriums auf dem Zugspitzgipfel (3000 m). In allen nicht von vornherein klaren Fällen habe ich diese Messungen selbstverständlich herangezogen.

Die Gründe, warum der Kaltfronttypus vorangestellt wurde, sind verschiedene. Einmal steht die Zahl der Croupfälle infolge Polarlufteinbruch zahlenmäßig an der Spitze, eine Auszählung des Materials ergibt mindestens 30% der Fälle überhaupt. Des weiteren aber ist die Auslösung dieser Gruppen (und Einzelfälle) durch einen Witterungsfaktor oft, wenn auch keineswegs immer, äußerst eindrucksvoll. Schon an meinem Würzburger Material war das aufgefallen. Der Durchzug einer Kaltfront, etwa gar als Regenbö oder als Gewitterbö mit dem plötzlichen Anschwellen der

Windgeschwindigkeit bis zu schwerstem Sturm, der zuweilen folgende Kälteeinbruch, all das sind Ereignisse, die sich unmittelbar einprägen. Es sind die „Wetterstürze“, von denen in der Literatur da und dort die Rede ist. Ich habe diesen Ausdruck absichtlich vermieden, weil er zu vieldeutig und begrifflich zu eng ist, und weil er andererseits die Meinung aufkommen läßt, es müßten immer solche „Wetterstürze“ sein, die zu Gruppenfällen führen. Wir werden im folgenden auch Einflüsse kennen lernen, die mit dem Begriff „Wettersturz“ nichts zu tun haben, wenn man denselben nicht in einem weitesten Sinne auffassen und ihn übertragen will auf Vorgänge, die der Laie niemals als Wettersturz ansprechen wird.

b) Die Krankheitsfälle auf der Zyklonvorderseite (beim Eindringen von Tropikluft).

Nach dem S. 286 Gesagten haben wir auf der Zyklonvorderseite, also beim Eindringen von Tropikluft zu erwarten: Temperaturanstieg und fallenden Druck. Auch hier ist der Temperaturgang wieder zunächst das Charakteristische, das Tagesmittel steigt. Gegenüber dem Kaltfronteinbruch erfolgt das Eindringen tropischer Luftmassen im allgemeinen weniger stürmisch und schlagartig. Trotzdem finden sich — vielleicht ein wenig seltener als beim Kaltlufteinbruch — vielfache Beispiele, daß auch dieser sich mit Luftkörperwechsel vollziehende Umschlag auf der Warmfront mit dem Auftreten von Croupfällen einhergeht.

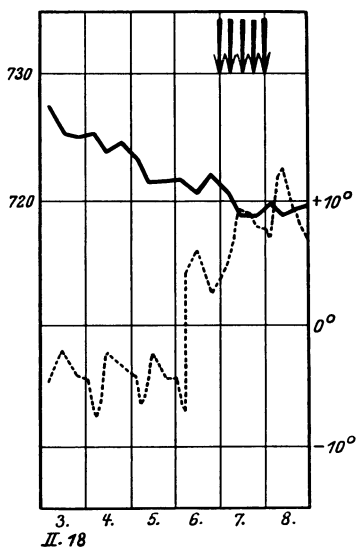


Abb. 14. Februar 1918. 5 Fälle.

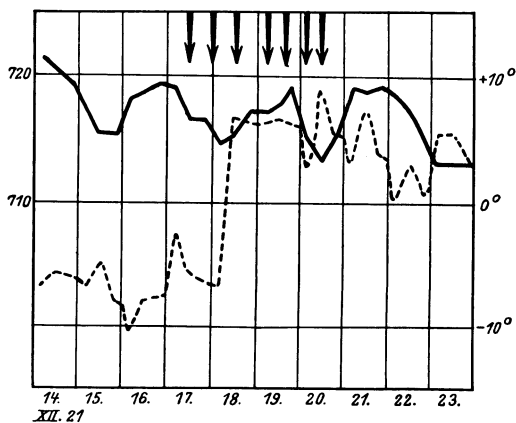


Abb. 15. Dezember 1921. 7 Fälle.

Zu Abb. 14. Am 6./7. typische Warmfront, wie insbesondere am Verlauf der Temperatur deutlich. Im Verlauf von 36 Stunden 5 Krankheitsfälle. Dabei ist der Druckverlauf ein ziemlich allmählich fallender und absolut betrachtet nicht sehr bedeutend. So liefert der Fall ein weiteres Beispiel für die Belanglosigkeit der Luftdruckänderung als solcher hinsichtlich einer krankheitsauslösenden Wirkung.

Zu Abb. 15. Dicht um den 18. mit starkem Einbruch von Tropikluft gruppieren sich 7 Croupfälle. Auch hier wieder die barometrischen Änderungen recht unbedeutend.

Zu Abb. 16. Am 19. und am 23./24. Februar setzt plötzlich unter Druckfall auf der Zyklonvorderseite der Einbruch von Tropikluft ein. In jedem Fall Auftreten von gehäuften Croup.

Zu Abb. 17. Nach mehrfachen Kaltlufteinbrüchen (3., 4., 6.) setzt am 7./8. der Einbruch von Tropikluft auf einer Zyklonvorderseite ein. Das Barometer fällt. In dieser Zeit 5 Croupfälle.

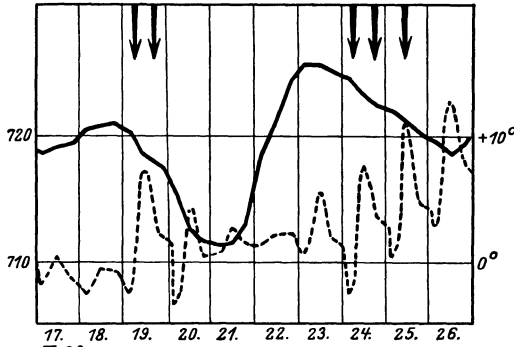


Abb. 16. Februar 1920. Je 2 und 3 Fälle.

Zu Abb. 18. Nachdem am 15. März ein starker Polarluft einbruch mit starkem Druckanstieg und Temperaturrückgang erfolgt war, rückt mit dem 17. eine neue Depression an mit Druckfall und rascher Erwärmung. Dicht nacheinander 3 Krankheitsfälle.

Zu Abb. 19. Vom 29. bis 31. Einzug einer Warmfront mit typischem Druckfall und nur leichter Erwärmung sowohl in München wie auf der Zugspitze. Sehr typisch in diesem Fall der „Aufgleitregen“. In der Warmfront 3 Fälle.

Auch hier wieder ein Beispiel für die Belanglosigkeit der Temperatur als solcher.

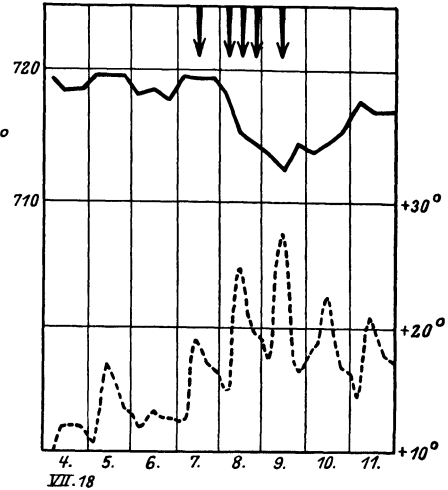


Abb. 17. Juli 1918. 5 Fälle.

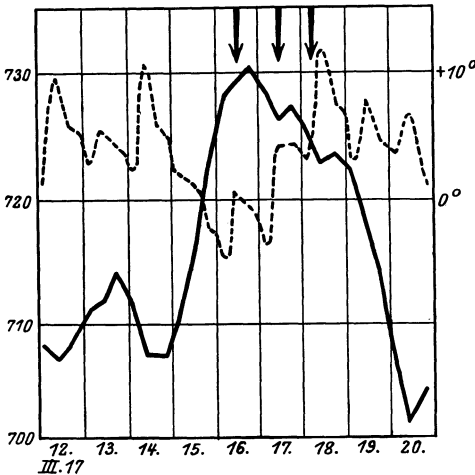


Abb. 18. März 1917. 3 Fälle.

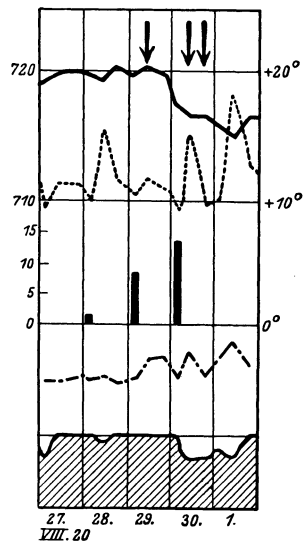


Abb. 19. August 1920. 3 Fälle.

Occludierte Zyklonen (Warmshalen).

Des weiteren sind hier Sonderfälle zu erörtern, die zahlenmäßig gar nicht selten sind und in besonderer Hinsicht Interesse für unser Problem bieten.

Wir sahen S. 286 und Schema S. 285, daß die mit Wucht auf der Rückseite einer Zyklone nachdrängenden Polarluftmassen die Tropikluft unterpflügen und sie vom Erdboden abheben. Nicht selten erfolgt bis zur Ankunft der Zyklone über dem Kontinent dieser Vorgang in solchem Ausmaße, daß der gesamte Warmluftkern als „**Warmluftshale**“ vom Erdboden abgehoben wird und darunter die Polarluftmassen der Vorder- und Rückseite zusammenstoßen („**Okklusion einer Zyklone**“). Dann bleibt auf der Erdoberfläche der Temperaturanstieg vollkommen aus, nur der Druckfall und vorübergehende Bewölkung erfolgt natürlich, da die Warmluftshale ja über der Erdoberfläche in weiter Ausdehnung oft über ganze Länder wegzieht. In solchen Fällen ist also die Warmfront sozusagen in die Lüfte gehoben und man trifft sie — wieder bei fallendem Barometer — sehr häufig dann noch auf Bergstationen. In diesen Fällen gelingt eine Analyse des Vorgangs dann oft erstaunlich

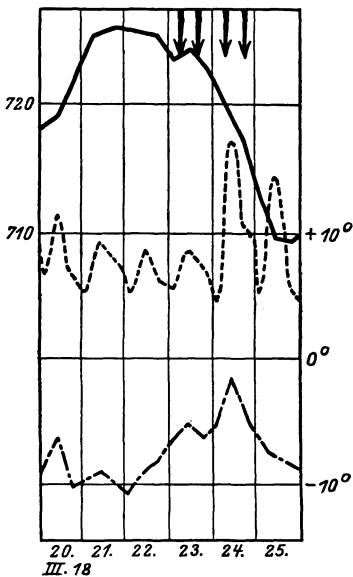


Abb. 20. März 1918. 4 Fälle.

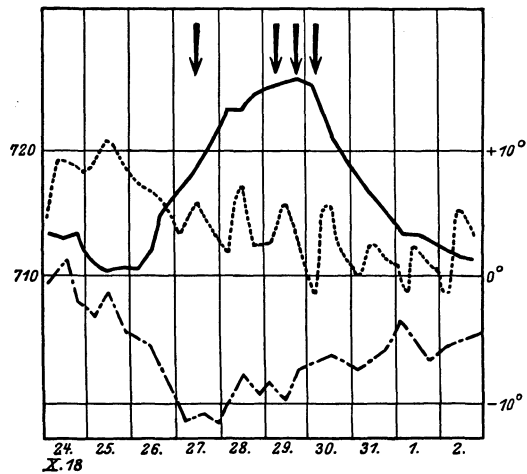


Abb. 21. Oktober 1918. 1 bzw. 3 Fälle.

einfach durch Heranziehen der Zugspitzmessungen (s. S. 293). Ich möchte mehrere Beispiele dieser Art anführen.

Zu Abb. 20. Am 20. März setzt eine reaktionslos verlaufende Kaltfront ein. In der Folge ändert sich die Temperatur Münchens nicht wesentlich. Die starken Tagesschwankungen am 24. und 25. bedeuten keine eigentliche Erwärmung im Sinne eines Luftkörperwechsels, sie sind lediglich durch stärkere Ein- und Ausstrahlung bedingt, wie schon die jedesmalige nächtliche Abkühlung zeigt (Polarluft ist stark diatherman, vgl. S. 284). Dagegen setzt der Druckfall für die Vorderseite einer Zyklone etwa am 23. ein. Die Warmschale führt auf der Zugspitze zu rascher Erwärmung; wir haben den typischen Fall einer okkludierten Zyklone, deren Warmschale den Zugspitzgipfel noch passiert. Am 23. und 24. zusammen 4 Croupfälle.

Zu Abb. 21. Auf der Kaltfront am 28. Oktober, deren Verlauf sowohl in München wie auf der Zugspitze typisch erfolgt, kommt es zu einer Erkrankung. Auf der Grenze einer ganz wie in voriger Abbildung einsetzenden Warmschale eine neue Gruppe von 3 Fällen. Hier ist beachtlich, wie die Temperatur in München sogar leicht fällt, während auf der Zugspitze die Warmfront passiert. Es handelt sich hier wohl um einen dynamischen

Vorgang in den unteren Schichten, um die Umkehrung des anlässlich Abb. 10 besprochenen Vorgangs. Vgl. auch die folgende Abb. 22.

Zu Abb. 22. Dicht vor dem Druckfall mit einsetzender Warmluftzufuhr auf der Zugspitze erfolgen 3 Fälle. Am 19. ist der gleiche Vorgang — starker Kälte-

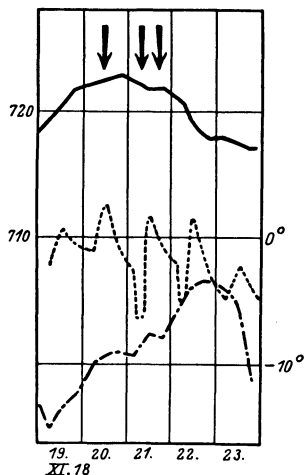


Abb. 22. November 1918. 3 Fälle.

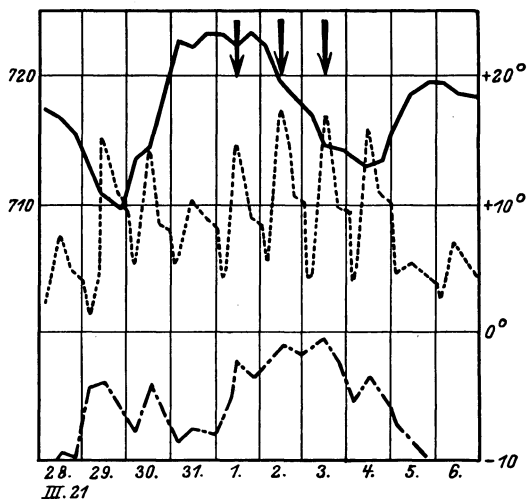


Abb. 23. März 1921. 3 Fälle.

einbruch auf der Zugspitze mit leichter dynamischer Erwärmung der tieferen Luftschichten (München) — zu beobachten, wie in Abb. 11 näher beschrieben. Mit dem Einzug der Warmschale fällt diese rein dynamische Wirkung auf die Unterschichten weg und es kommt daher in München zu leichter Abkühlung!

Zu Abb. 23. Am 30./31. März typischer Polarfronteneinbruch (München und Zugspitze). In München erfolgen dann nur starke Tagesschwankungen der Temperatur. Am 1. April trifft die Warmschale einer neuen Zyklone auf der Zugspitze ein, es folgen 3 Croupfälle.

Zu Abb. 24. 2 Fälle mit Einsetzen der typischen Warmschale. In München fällt nur der Aufgleitregen. Recht typisch hier auch der Umschlag der Windrichtung und das Aufklaren.

Die angeführten Beispiele Abb. 20—24 betreffen die Vorderseite von okkludierten Zyklonen. Daß auch auf der Rückseite einer solchen Warmschale Croupfälle ausgelöst werden können, soll nicht weiter belegt werden, je ein recht typisches Beispiel dieser Art brachten bereits Abb. 7, 11 und 13.

Da sich alle bisher beschriebenen Vorgänge in der Troposphäre der Erde, also in einer etwa 9 km hohen Luftschicht abspielen, kann bei der Okklusion einer Zyklone auch der Fall eintreten, daß die Warmschale sich bereits jenseits der Zugspitzhöhe befindet. In solchen Fällen bleibt dann nur der Barometersturz, während die Temperatur keine wesentliche Änderung erfährt. Ein mutmaßliches Beispiel dieser Art sei noch angefügt.

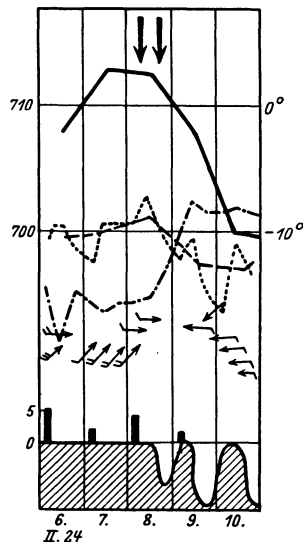


Abb. 24. Februar 1924. 2 Fälle.

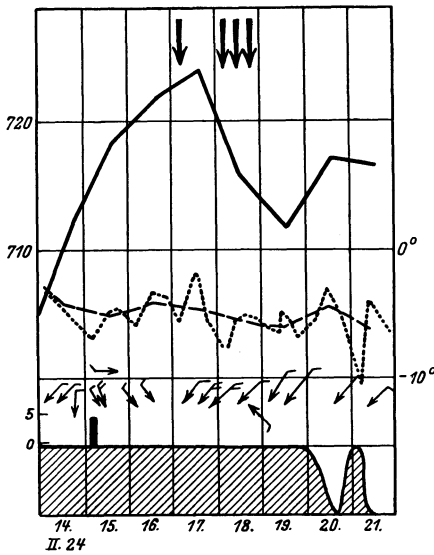


Abb. 25. Februar 1924. 4 Fälle.

Zu Abb. 25. Hier weist nur der stark fallende Druck auf die Vorderseite einer Zyklone. Die Temperatur ändert sich in München kaum, sie bleibt auch auf der Zugs Spitze gleich (nicht eingezeichnet). Sehr deutlich ist der Umschlag der Windrichtung. Über Westeuropa zieht eine Tiefdruckfurche. Aus der Luftdruckverteilung ist nach Mitteilung der Landeswetterwarte München der Druckfall nicht erklärlich. 4 Krankheitsfälle.

c) Fälle an der Grenzschicht des kontinentalen osteuropäischen Hochs.

Nur anhangsweise sei eine weitere Grenzschicht polarer Luftmassen hier erwähnt. Über Osteuropa und dem nördlichen asiatischen Kontinent befindet sich ein sehr konstantes Hochdruckgebiet, das aus polar-kontinentalen Luftmassen aufgebaut ist. Auch an

der Grenze dieses Luftkörpers befindet sich ebenfalls eine Unstetigkeitsschicht, mit der er sich gegen benachbarte Luftmassen anderer physikalischer Eigenschaften abgrenzt¹. Dieses osteuropäische Hoch dringt zuweilen bis nach Mitteleuropa vor, seine Grenzschicht geht dann über das hier untersuchte Gebiet (München) hinweg. Diese Ereignisse sind zahlenmäßig viel seltener, wie die bisher behandelten. Gleichwohl besitze ich in meinem Material eine Anzahl von Beispielen, wo mit dem Durchzug dieser Unstetigkeitsschicht Gruppenfälle auftraten. Ich führe hier nur einige völlig gesicherte Beispiele in nachfolgender Tabelle an:

Datum	Zahl der Fälle	Meteorischer Vorgang
2. Nov. 1917	3	im Vordringen dicht vor dem Zurücktreten } des kontinentalen Hochs
4./5. Nov. 1917	3	
2./3. Okt. 1918	2	gleichzeitig mit dem Vorstoß des russischen Hochdruckrückens bis zur Schweiz
26. Okt. 1920	3	mit dem Vorstoß kontinental-polarer Luft von Osten

Die Wirkung dieser Schicht wäre noch im einzelnen an dem Material östlicher Städte, wo diese Vorgänge sich häufiger abspielen, zu untersuchen.

¹ Die Wirkung dieser Schicht ist an Wetterkarten vielfach sehr schön zu verfolgen, wenn vom Westen kommende Zyklonen gegen sie stoßen und nach Nordosten (meist über Skandinavien) abprallen.

2. Die durch Auswirkung der Äquatorialfront ausgelösten Krankheitsfälle.

Wenn bisher von den Vorgängen an der Polarfront an erster Stelle die Rede war, so geschah das einmal, weil diese Verhältnisse für unser Gebiet entsprechend seiner Lage eine sehr entscheidende Bedeutung haben, des weiteren aber auch, weil diese Vorgänge besonders gut studiert und klargestellt sind. Die Polarfrontänderungen sind aber vor allem nach den Untersuchungen von Schmauß (des Leiters der Landeswetterwarte München) nicht die allein maßgebenden meteorischen Einflüsse in unserem Gebiet. Zu ihnen kommt vor allem für Süddeutschland ein weiterer Einfluß. Am Südrand der gemäßigten Breiten, vor allem im Azorenggebiet befindet sich ein subtropischer Hochdruckgürtel, an welchem ein fortwährendes Vorbeistreichen und fortwährender Anprall jener vom Westen kommenden Depressionen erfolgt, von denen im Vorhergehenden stets die Rede war. Auch die Grenze dieses Hochdruckgürtels verhält sich — ganz analog der Polarfront — „wie eine elastische Wand“, welche auf die vorbeistreichenden Depressionen mit wellenförmigen Ausbauchungen und Einbuchtungen reagiert (Schmauß). Für diese „Wand“ hat Schmauß die Bezeichnung „Äquatorialfront“ in Analogie zur Polarfront eingeführt und die Vorgänge an ihr studiert. Ihre wellenförmigen Veränderungen erfolgen zumeist in der über der Troposphäre gelagerten „Substratosphäre“, also in einer Höhe von etwa jenseits 9—10 km über der Erdoberfläche¹. Das Studium dieser Vorgänge geschah vor allem mit Registrierballonaufstiegen. Auf Einzelheiten ist hier nicht einzugehen. Es interessiert nur soviel: Das äquatoriale System ist unten warm, oben relativ kalt. Erfolgt in der Substratosphäre ein Übergreifen dieser äquatorialen Luftmassen auf unser Gebiet, so kommt es in den betreffenden Schichten zur Abkühlung und damit auf dynamischem Wege in der darunter liegenden Troposphäre zu Druckanstieg und Temperaturanstieg (ich erinnere hier an einen ähnlichen in Abb. 11 gezeigten Vorgang hinsichtlich der Temperatur). Beim Abziehen der äquatorialen Störung erfolgt das Umgekehrte, es kommt zu Druck- und Temperaturfall. An diesem, dem Verhalten von Depressionen gerade entgegengesetzten Verlauf der meteorologischen Elemente können diese Vorgänge in vielen Fällen erkannt werden. In den Wetterberichten erscheinen diese Einbrüche der Äquatorialfront meist unter der Bezeichnung eines „Übergreifens des Azorenmaximums auf den Kontinent“.

Ich habe mehrfache Beispiele dafür, wie auch der Einbruch aus dieser Äquatorialfront sowohl bei seinem Vor- wie Zurückweichen zum Auftreten von Croup führen kann. Hierfür einige Belege.

Zu Abb. 26. Vom 5. bis 11. Dezember erfolgt ein Vordringen des Azorenmaximums in hohen Schichten mit starkem dynamischen Temperaturanstieg in den unteren Schichten (Troposphäre), vor allem auf der Zugspitze (Anstieg von $-18,6^{\circ}$ auf $-1,2^{\circ}$). Das Vordringen erfolgt, wie gerade an diesem Temperaturgang ausgeprägt ist, ruckweise, im gleichen Rhythmus erfolgen 4 Croupfälle. Der Vorgang erinnert an die in Abb. 8 gezeigten „Kaltluftstafeln“ hinsichtlich seiner Wirkung.

¹ Die Grenze zwischen Troposphäre und Substratosphäre ist der Abstand von der Erdoberfläche, für welchen die mittlere Jahrestemperatur 0° herrscht.

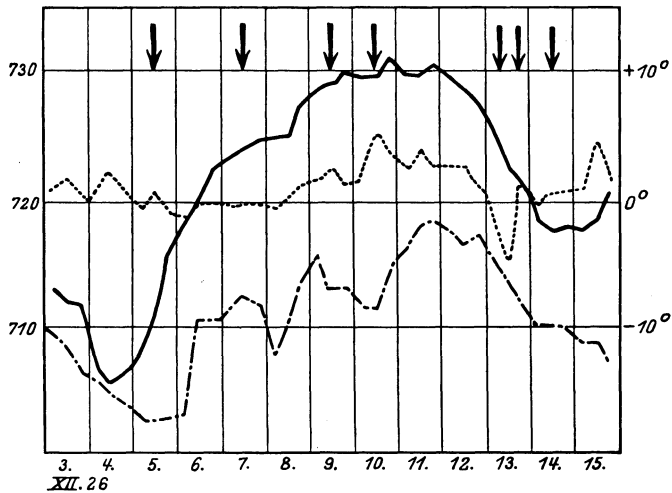


Abb. 26. Dezember 1926.

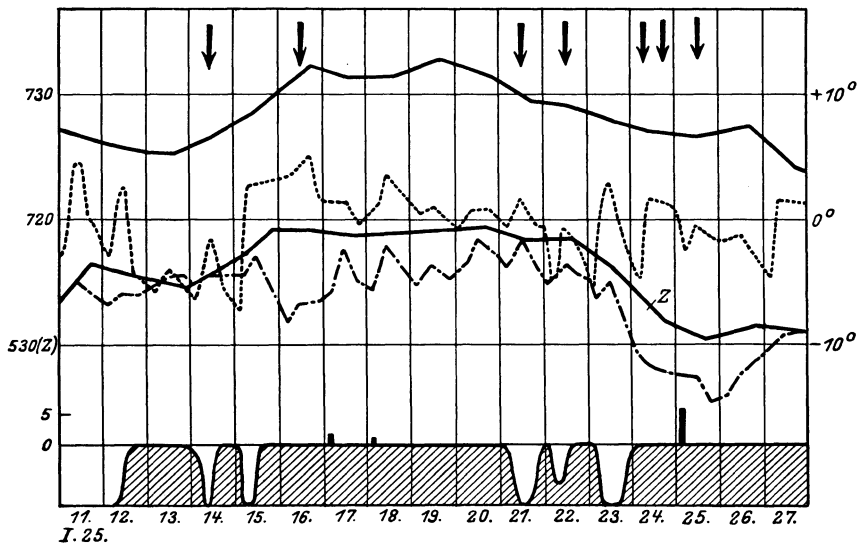


Abb. 27. Januar 1925.

Am 12./13. beginnt das rasche Zurücktreten der Äquatorialfront mit Druckfall und Abkühlung. Hier Gruppe von 3 Fällen.

Zu Abb. 27. Am 15. setzt in München eine Erwärmung ein, die wir bisher eigentlich nur von Warmfronten kennen. Dabei ist aber der Barometerstand in leichtem, gleichmäßigem Anstieg. Es handelt sich um dynamische Wirkungen durch das Eingreifen subäquatorialer Luftmassen (Äquatorialfront). Die Zugspitze bleibt weiterhin ebenfalls warm (zwischen -5 und 0°). In diesem Vorstoß 2 Fälle. Ab 23. Januar rascher, besonders auf der Zugspitze deutlicher Temperaturfall (der mittlere Barometerstand der Zugspitze wurde auch als ausgezogene, mit „Z“ bezeichnete Linie eingezeichnet, um zu zeigen, wie er auch hier ganz parallel mit der Temperatur fällt). Dicht vor und in diesem Zurücktreten der Äquatorialfront insgesamt 5 Krankheitsfälle.

Zu Abb. 28. Am 5. bis 7. erfolgt Einbruch polarer Luftmassen mit Druckanstieg, am 8. erfolgt ein starker Vorstoß der Äquatorialfront mit enormer Erwärmung der unteren Luftschichten und erneutem Druckanstieg. Gleichzeitig 2 Krankheitsfälle.

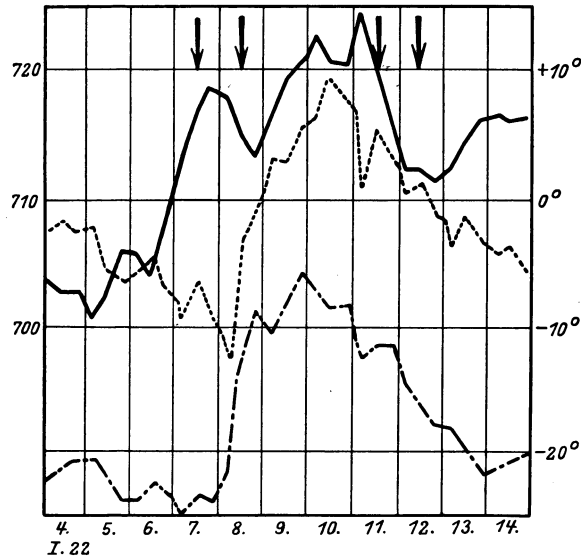


Abb. 28. Januar 1922.

Am 11. die gegenteilige Bewegung einsetzend, Barometer und Temperatur fällt stark, — 2 weitere Fälle.

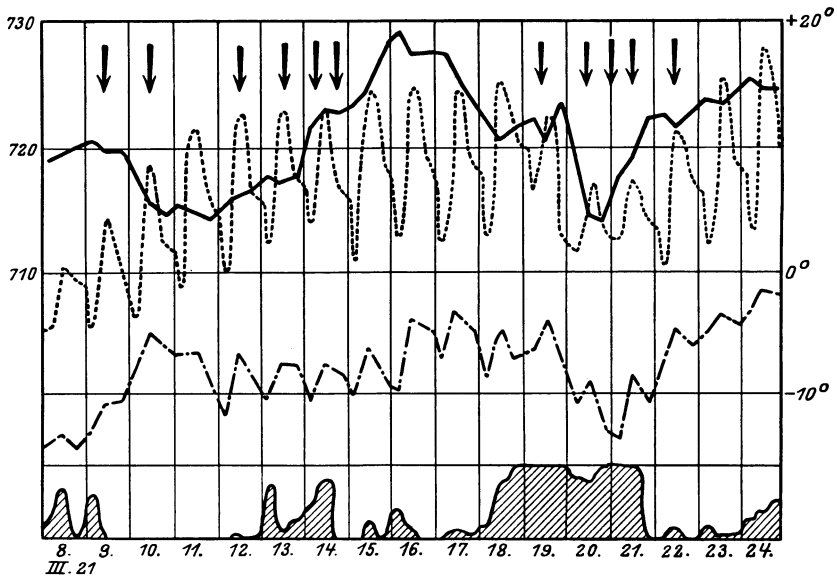


Abb. 29. März 1921.

Zu Abb. 29. Am 9./10. typische Warmfront, die sowohl in München, als vor allem auf der Zugspitze sich deutlich kundgibt. 2 Krankheitsfälle in der vom vorigen Abschnitt bekannten Weise.

Dicht darauf rascher Neuaufbau des (schon Anfang März bestandenen) Azorenmaximums mit leichter Erwärmung und Druckanstieg. 4 Krankheitsfälle.

Vom 18. bis 20. wird in dieses Azorenmaximum eine Bresche gelegt, indem eine nach den Wetterkarten nordsüdlich verlaufende „Tiefdruckrinne“ mit ozeanischen, feuchtkühlen Winden unsere Gegend passiert (beachte auch die sofortige und nur ganz vorübergehende völlige Bedeckung des bisher klaren Himmels). Mit dem 21. März rascher Neuaufbau des Azorenmaximums. In diesem Einbruch erfolgen 5 Krankheitsfälle.

3. Die „Gruppenreihung“ und „Gruppenmischung“.

In den im Vorstehenden erläuterten Gruppen I. Ordnung kommt der Zusammenhang mit meteorischen Vorgängen in so eindeutiger Weise zum Ausdruck, daß man sie als die „reinen Typen“ ansprechen kann. Sie sind zahlenmäßig durchaus nicht selten, schon die wenigen, in meiner ersten Arbeit verwendeten Würzburger Fälle boten Beispiele dafür. Für die Analyse weiterer

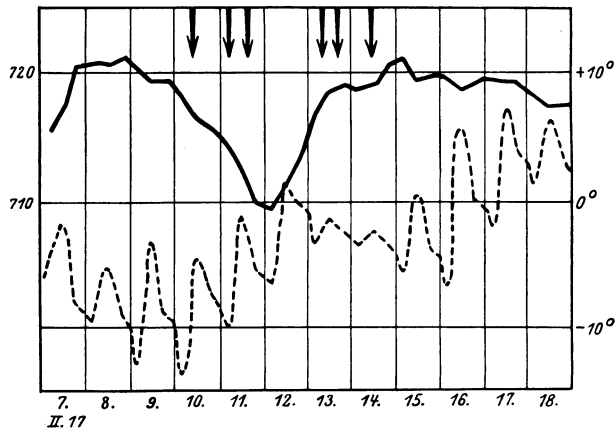


Abb. 30. Februar 1917. 6 Fälle.

Fälle hat man sich diese „reinen Typen“ gegenwärtig zu halten. Man findet für weiterē Gruppen dann ungezwungen den Zusammenhang mit dem auslösenden meteorischen Ereignis. Diese Gruppen liegen nur mehr in zweierlei Richtung, die ich kurz bezeichnen möchte als jene der „Gruppenreihung“ und jene der „Gruppenmischung“, wobei die letztere aus der ersteren sich ableitet. Bei der Gruppenreihung handelt es sich um den Vorgang, daß ein rascher Wechsel von Fronten immer neue Gruppen auslöst, solange hinreichend viele Empfängliche vorhanden sind. So entstehen in rascher Folge der Krankheitsfälle durch einfache Reihung die schon S. 281 erwähnten „Gruppen II. Ordnung“. Sie können, soferne der Frontwechsel nicht allzurash erfolgt, noch deutliche zeitliche „Caesuren“ aufweisen. Zu den schon in Abb. 8 und 16, gegebenen Beispielen aufeinanderfolgender Kaltfronten bzw. Warmfronten füge ich hier nur ein weiteres, oft zu beobachtendes Beispiel an.

Zu Abb. 30. Das Beispiel zeigt in sehr anschaulicher Form die „Gruppenreihung“. Die ersten 3 Fälle liegen auf typischer Warmfront, die letzten 3 geradezu spiegelbildsymmetrisch und durch einen freien Tag getrennt auf der rasch nachfolgenden Kaltfront. In diesem Falle hat also die rasche Aufeinanderfolge von Warm- und Kaltfront, der rasche Durchzug der Zyklone zu zwei kleinen Gruppen I. Ordnung geführt, die zusammen als größere Gruppe II. Ordnung imponieren. Vgl. dazu auch noch Abb. 21, S. 296.

Von hier ist nur mehr ein kleiner Übergang bis zum Verschwinden der Caesur, wo durch den raschen Frontwechsel die Fälle mehrerer Fronten sich unmittelbar folgen. So können als einfachster Fall kleine Mischgruppen entstehen. Kommen etwa an einem Tag 3 Croupfälle zur Beobachtung und erfolgte am Vortag ein Kaltfrontdurchzug, am folgenden Tag ein Warmfrontdurchzug, oder umgekehrt, so wird man nicht mehr entscheiden können, welcher Front die Fälle zuzuzählen sind. In weiteren, etwas größeren Gruppen gleicher Art ist es dann nicht mehr möglich, die Caesur aufzufinden, wofür ich ein Beispiel anführen möchte.

Zu Abb. 31. Der krankheitsauslösende Durchzug von Fronten erfolgt hier in umgekehrter Reihenfolge wie in voriger Abbildung. Auf die Kaltfront einer abziehenden Zyklone (8./9. Januar), in der die ersten Croupfälle auftreten, baut sich für ganz kurze Zeit eine Antizyklone (Hochdruck) auf die sofort von der Warmfront einer neuen Zyklone verdrängt wird. Letztere bringt von neuem Krankheitsfälle. Hier ist durch die Schnelligkeit des Wechsels und die Zahl der Fälle eine Grenze, eine Caesur zwischen den Erkrankungen auf der Rückseite der 1. Zyklone und der Vorderseite der 2. Zyklone bereits verwischt.

Gleiches erfolgt oft bei der Reihung sehr stark besetzter Gruppen I. Ordnung, d. h. von Gruppen mit 5 und mehr Fällen. Will man solche analysieren, so tut man gut, sich der gebräuchlichen Ausgleichsrechnung zu bedienen, welche die zufälligen Ungleichmäßigkeiten des Materials möglichst beseitigt. Diese Ungleichmäßigkeiten kommen dadurch zustande, daß wir den Erkrankungsstermin nach einem bestimmten Datum festlegen müssen, also willkürliche Zeitstufen von je 24 Stunden verwenden, während doch der Zeitablauf und die Witterungsänderung „stetig“ erfolgen. Das gleiche Verfahren ist anzuwenden bei der Untersuchung von Krankheiten, die an sich schon häufig sind, deren Vorkommen aber schubweise zunimmt (s. später S. 312).

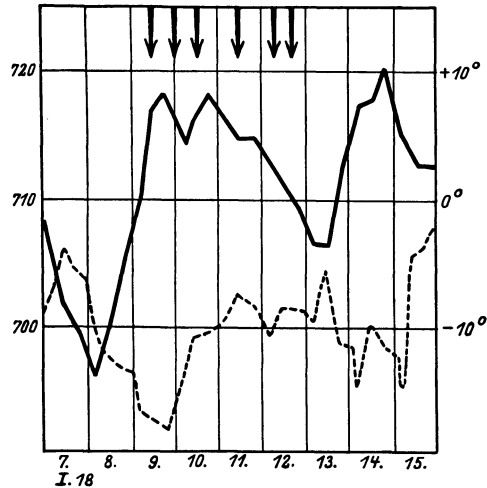


Abb. 31. Januar 1918. 6 Fälle.

Die Ausgleichsrechnung geschieht nach folgender einfachster Rechnung: Die Dichte D der Krankheitsfälle für einen Tag a beträgt

$$D = \frac{1}{4} \cdot (z_a - 1 + 2 \cdot z_a + z_{a+1})$$

- wo z_a die Zahl der Fälle am Tage a ,
- z_{a-1} die Zahl der Fälle am Vortage von a ,
- z_{a+1} die Zahl der Fälle am Nachtage nach a bedeutet.

Man sieht dann, daß an manchen Tagen ausgesprochene Dichte - Maxima auftreten, daß sich die Fälle nach bestimmten Terminen hin zusammendrängen. Diese Dichte-Maxima fallen dann meist typisch zusammen mit dem Durchzug einer Unstetigkeitsschicht.

Das eindrucksvollste Beispiel dieser Art zeigte in meinem Material der Dezember 1917 mit 23 Croupfällen vom 9. bis 22., also in 13 Tagen. In dieser kurzen Zeit erfolgten

5 Störungen, welche sich sehr stark an den meteorologischen Elementen auswirkten und zum Teil Kombinationen von Polar- und Äquatorialfront zugehören. Vom 11. bis 22. Dezember läuft die nach obiger Formel pro Tag berechnete Croupdichte nahezu parallel den sich in der starken Temperaturbewegung auf der Zugspitze spiegelnden Störungen.

Das letztere Beispiel zeigt, daß im Einzelfall zuweilen sehr komplizierte Verhältnisse auftreten können, deren Analyse dann nicht mehr im Detail möglich ist. Solche Kombinationen entstehen nicht nur durch raschen Warm-Kaltfrontwechsel, sondern auch durch Zusammenwirkung von Polar- und Äquatorialfrontstörungen.

Aber auch dann, wenn etwa das beobachtete Gebiet von zwei Depressionen gleichzeitig in Mitleidenschaft gezogen wird (etwa von einer westeuropäischen und einer über die Alpen vordringenden Mittelmeerdepression), kommt es zu Störungen, welche Gruppen auslösen können, wofür ich Beispiele besitze. Sie verschwinden zahlenmäßig freilich ganz gegenüber den besprochenen.

Hier wäre auch noch einiger Störungen zu gedenken, welche zahlenmäßig nur wenige Prozent der gesamten Gruppenfälle ausmachen und welche hier nur von kasuistischem Interesse wären. Sie fallen überhaupt erst dann auf, wenn man den nach Abzug der bisherigen Typen verbleibenden „Rest“ eines großen Croupmaterials zu analysieren versucht. Für ihre Analyse kommt man mit den bisher kurz umrissenen Kriterien meist nicht mehr aus. Ihre Aufklärung verdanke ich erst freundlichen Mitteilungen von Herrn Hauptobservator Dr. A. Huber von der Landeswetterwarte in München.

Es wären zunächst zu nennen einige atmosphärische Störungen, welche als Modifikationen der bisherigen Typen anzusprechen sind. Der nur Bruchteile eines Tages beanspruchende Durchzug eines „Polarlufttropfens“, d. h. eines abgeschnürten Polarluftteiles führte einmal zu zwei Stenosen. In einigen wenigen Fällen war es der Durchzug von Tiefdruckrinnen, die sich nur wenig an den meteorologischen Elementen auswirkten.

Ich habe auch darauf geachtet, ob echter Föhn¹ zu Croup führt, konnte aber kein sicheres Beispiel ermitteln. Dagegen können natürlich die dem Föhn meist das Ende bereitenden Kaltluftmassen, welche auf der Rückseite des vorbeigezogenen Tiefs nachdringen, zu Croup in der gewohnten Weise führen, wofür ich mehrfache Beispiele besitze.

Fälle der letztgenannten Art sind dann fast durchweg nur an Hand der Wetterkarten aufzuklären sowie auf Grund detaillierter meteorologischer Analyse. Hier hätten aber solche Fälle schon wegen ihrer Seltenheit nur kasuistisches Interesse.

Man könnte endlich an eine Art Gegenprobe denken, nämlich an die Untersuchung von Zeiten vollkommen konstanter Witterung. Beispiele, daß hier keine Stenosengruppen vorkommen, wären aber nicht beweisend. Denn da die genannten Unstetigkeitsschichten nur als Auslösung wirken, könnte ja das Beispiel dadurch vorgetäuscht werden, daß eben keine Empfänglichen vorhanden waren, ganz so, wie auch nicht gelegentlich jedes Frontdurchzuges etwa Erkrankungen beobachtet werden.

¹ An der Vorderseite eines vorbeiziehenden Tiefs werden Luftmassen abgesaugt („Luftversetzung“), deren Ersatz sich die Alpenkette entgegenstellt. Es kommt zum Nachsaugen von Luftmassen über den Alpenkamm. An der Luvseite (Südhang) der Alpen geben sie beim Aufsteigen ihre Feuchtigkeit oft in Form enormer Niederschläge ab, von nördlichen Berggipfeln aus sieht man dann über den Zentralalpen diese Wolken als „Föhnmauer“ liegen, worüber ebenfalls die Meldungen des Zugspitzobservatoriums Aufschluß geben. Auf der Leeseite (Nordhang) der Alpen stürzen sie ab und erwärmen sich dabei auf dynamischem Wege. So entsteht als Fallwind der trockene warme Föhn; — der „Schneefresser“, wie er im Gebirge heißt, weil er Schneemassen zur Verdunstung bringt, bevor sie schmelzen.

Beweisender wäre das Verhältnis des Vorkommens von Krankheitsfällen bei wechselnder und bei konstanter Witterung. Zahlenmäßige Angaben sind hier kaum möglich, weil es vorerst ganz aussichtslos erscheint, Wetterbegriffe in Zahlen zu fassen. Daß aber Gruppenfälle akuter Larynxstenosen in Zeiten „konstanter Witterung“ ungemein selten sind, geht aus meinem Material sehr deutlich hervor. Ich finde in den untersuchten 12 Jahren tatsächlich nur 2 sichere Beispiele, wo mehrfache Stenosen zu einer Zeit vorkommen, zu der ein Durchzug atmosphärischer Unstetigkeitsschichten aus den meteorologischen Elementen nicht ersichtlich ist. Da sie gerade durch ihre Seltenheit Interesse für spätere Untersuchungen bieten könnten, seien sie angeführt. Es sind 8 Fälle vom 30. Januar bis 4. Februar 1918 während eines kontinentalen Hochs mit dauernden Ostwinden, allerdings mit plötzlich einsetzender vollkommener Bedeckung des Himmels. Nur Westdeutschland steht in dieser Zeit unter der Wirkung von Depressionen. Weitere 5 Fälle vom 8. bis 13. März 1918 während eines kontinentalen Hochdruckrückens, der von Rußland bis zur Schweiz reicht.

Fassen wir das bisherige in den Beispielen gezeigte zusammen, so ergibt sich, daß gehäufte Croupfälle ganz vorwiegend auftreten unter folgenden meteorischen Bedingungen:

1. Bei Störungen durch die Polarfront:

a) beim Einbruch von Polarluft, bzw. Durchzug einer Kaltfront (Zyklonrückseite) und zwar unabhängig vom Bestehen einer irgendwie erheblichen Temperatur- oder Druckdifferenz.

b) beim Einbruch von Tropikluft bzw. Durchzug einer Warmfront (Zyklonvorderseite).

In beiden Fällen genügt es sogar, wenn die Fronten gar nicht die Erdoberfläche erreichen, sondern als „Warmluftschale“ einer ocludierten Zyklone in größeren Höhen über dem Gebiet wegziehen.

c) An der Grenze des polar-kontinentalen Hochs über Osteuropa.

2. Bei Störungen durch die Äquatorialfront in der Substratosphäre, also etwa 10 km über der Erdoberfläche. Die Croupfälle kommen hier ebenfalls im Stadium der Änderung vor, d. h. sowohl beim Vordringen wie beim Zurücktreten der Äquatorialfront.

Ganz allgemein gesprochen ist es also der Durchzug atmosphärischer Unstetigkeitsschichten, dem eine krankheitsauslösende Wirkung zugesprochen werden muß.

Sind hinreichend Empfängliche vorhanden, so kann jede neue Störung des gezeigten Typus zu neuen Gruppen Anlaß geben. In diesem Falle der „Gruppenreihung“ erfolgen dann längere Zeit hindurch schubweise die Erkrankungen. Tritt ein mehrfacher Frontwechsel sehr rasch ein, so muß die erkrankungsfreie Zwischenzeit zwischen den Gliedern der Reihe immer kürzer werden, bis im Grenzfall die Erkrankungsdaten zeitlich so zusammenfließen, daß die Einzelgruppen nicht mehr durch eine „Caesur“ getrennt erscheinen. Die Ausgleichsrechnung ermöglicht in diesen Fällen noch oft den deutlichen Nachweis des schubweisen Auftretens. So entstehen Mischgruppen, in denen dann oft nur mehr in dieser schwankenden Dichte der Krankheitsfälle die kleinen Gruppen I. Ordnung zum Ausdruck kommen.

An dieser Stelle mag noch die Frage nach dem Anteil der einzelnen, gezeigten Störungen an der Auslösung der gesamten Krankheitsfälle interessieren. Eine Auszählung an meinem Material ergibt etwa folgende Beteiligung:

Croupfälle erweisen sich als

reine Kaltfronttypen in	etwa 30%
reine Warmfronttypen in	„ 20%
Mischtypen zwischen beiden	„ 15—20%
reine Äquatorialfronttypen	„ 5%
Fälle an der Unstetigkeitsschicht des russischen Hochs und Mischtypen von Polar- und Äquatorialfront oder von schwer analysierbaren kombinierten Störungen (2 Depressionen usw.)	„ 15—20%
Weder Polar- noch Äquatorialfrontstörung sicher nachweisbar	„ 10—15%

Wie ersichtlich, überwiegt praktisch ziemlich erheblich die Polarfrontauswirkung an Zyklonen, wie es in unserem, im wesentlichen durch solche Zyklonen beeinflussten Gebiete nicht anders zu erwarten ist. In meteorologisch anderen Gebieten werden die Anteile begreiflicherweise andere sein müssen; nach Westen zu werden zyklonale Auslösungen, nach Osten zu Wirkungen des osteuropäischen Hochs noch stärker hervortreten.

Hier wolle man sich übrigens an die Untersuchungen der Autoren des vorigen Jahrhunderts, besonders an Loeschner erinnern (vgl. S. 278). Fast alle meteorischen Vorgänge, die Loeschner im einzelnen beschreibt, sind Vorgänge an der Polarfront, von deren Existenz damals naturgemäß noch nichts zu ahnen war. Aber man sieht, wie nahe gute Beobachtung schon damals an das Problem heranführte.

IV. Weitere „meteorotrope“ Krankheiten.

Wie eingangs bereits erwähnt, wäre es äußerst merkwürdig, wenn die krankheitsauslösende Wirkung solcher meteorischer Änderungen größten Stils sich auf den akuten Kehlkopfcroup beschränken würde. Ein derartiger „Meteorotropismus“ muß sich vielmehr bei einer größeren Zahl Krankheiten nachweisen lassen. Ganz allgemein darf man ihn bei jenen Krankheiten vermuten, bei denen klinisch immer wieder auffällt, daß die Krankheitsfälle in Schüben auftreten, daß plötzliche zeitliche Häufung von Krankheitsfällen (Gruppenbildung) vorkommt.

Geht man die Literatur durch, so findet man den Nachweis eines Zusammenhangs von Gruppenfällen mit Luftkörperwechsel nur bei einer weiteren Krankheit erbracht, nämlich bei der Eklampsie der Schwangeren. Die Untersuchungen in dieser Richtung haben methodisch den vollständig analogen Weg zurückgelegt, den ich für den Kehlkopfcroup kurz zeigen konnte. Seit Jahrzehnten wird da und dort die feste Überzeugung eines Zusammenhangs von Witterung und Eklampsie geäußert, eine Überzeugung auf Grund klinischer Beobachtung über gehäuftes Auftreten zu bestimmten Zeiten. Erstmalig suchte dann Hammerschlag (1904) das Problem auf Grund detaillierter Beobachtungen wissenschaftlich anzugehen. Er kam zu keinem Ergebnis, ganz so wie eine Reihe von Nachuntersuchern bis in die letzte Zeit (Schlichting, Höenhorst, Oppenheimer, Westphal). Teils lagen diese Mißerfolge daran,

daß mit den methodisch ganz ungeeigneten meteorologischen Mittelwerten gearbeitet wurde, teils daran, daß man zwar die Notwendigkeit der Einzeluntersuchung anerkannte, die Maßzahlen für die meteorologischen Elemente aber als etwas Absolutes betrachtete, und glaubte, diese oder wenigstens einige von ihnen müßten sich immer in gleichem Sinne ändern.

So kam man im besten Falle und vor allem dann, wenn die klinische Überzeugung eine starke war, zu jenen unbestimmten Angaben eines Einflusses „regenreicher, trüber Tage“ und dergleichen. Zuweilen ging man auch mit vorgefaßter Meinung an das Problem. Man dachte sich den Zusammenhang etwa auf dem Wege Erkältung — Nierenschädigung oder hohe Luftfeuchtigkeit — Behinderung der Schweißsekretion. Erst Linzenmaier kam der Lösung eines fraglichen Zusammenhanges etwas näher, wenn er für Berlin fand, daß Eklampsiefälle im Winter vor allem dann auftreten, wenn Berlin zwischen 2 Tiefdruckgebieten lag, oder wenn eine Depression nahe vorbeizog. Trotz dieses Versuchs, von den Fußspuren auf der Erdoberfläche endlich zu den sie hinterlassenden atmosphärischen Gebilden höherer Art zu kommen, gelangte Linzenmaier dann doch wieder als eklampsiebegünstigend auf „naßkalte Tage mit Nordwestwind“ für den Winter, auf „Tage mit hoher Temperatur und hohem Feuchtigkeitsgehalt und Gewitterschwüle für den Sommer“.

Erst zwei wohl zu wenig gewürdigte Untersuchungen der letzten Jahre konnten das Problem, wie mir scheint, etwas klären. Jakobs und v. Heuß konnten zeigen, daß die Häufung der Eklampsiefälle ausgesprochen mit dem Durchzug von Kaltfronten zusammenfällt. Beide, völlig voneinander unabhängig arbeitende Autoren ergänzen sich methodisch ausgezeichnet. Jakobs standen 666 Eklampsiefälle des Jahres 1924 auf Grund einer Umfrage in Anstalten aus ganz Deutschland und den angrenzenden Gebieten zur Verfügung. Durch Eintrag der Erkrankungsorte in die täglichen 8 Uhr Morgenwetterkarten ergab sich, daß „die Eklampsieorte vorwiegend auf oder dicht bei der 760 mm Isobare“ liegen, also stets etwa auf der Grenze zwischen einer Zyklone und einer folgenden Antizyklone. „Liegen die Isobaren in westöstlicher Richtung über Europa oder ziehen sie von Norden nach Süden: Die Orte zeigen im wesentlichen die gleiche Anordnung; stößt ein Hochdruckgebiet im Osten vor oder im Südwesten: In dieser Gegend treten Eklampsien auf; oft folgen sie auch deutlich den Grenzen eines abziehenden Hochs, sind aber auch dann fast stets noch in antizyklonaler Lage.“ Leider war bisher eine Veröffentlichung der Karten, die in einem Vortrag der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin (vom 24. 6. 1926) demonstriert wurden, nicht möglich.

Auf den Temperaturkarten der Deutschen Seewarte Hamburg liegen die Eklampsieorte fast durchweg im Bereich der Abkühlungen, so daß Jakobs zu dem Schluß kommt, daß „die Eklampsie zeitlich und räumlich den Kaltlufteinbrüchen folgt“. Dabei betont er aber ebenfalls, daß als Ursache weder die Temperatur noch der Luftdruck selbst anzusprechen sind. Auf angeschlossene Periodizitätsberechnungen Jakobs kann hier nicht eingegangen werden, sie setzen Vertrautheit mit sehr schwierigen meteorologischen Gebieten voraus, was hier zu weit führen würde. Von Heuß hat dann diese Untersuchungen in völlig übereinstimmender Weise erhärten können, indem er am Berliner Material der Jahre 1908—1922 zeigen konnte, daß die

lokalen Eklampsiehäufungen mit Kaltfronteinbrüchen zusammenfallen. Monate mit niedriger Durchschnittstemperatur, also Monate, welche unter Kälteeinbrüchen standen, sollen außerdem eine Eklampsiehäufung zeigen.

Aus den Untersuchungen von Jakobs ergibt sich beim Vergleich mit meinen Untersuchungen, daß die meteorische Bedingung für das Auftreten von Eklampsie gleichzeitig — Empfängliche vorausgesetzt — zur Auslösung von Croupfällen Anlaß geben kann und muß.

Herr Dr. Jakobs war so freundlich, mir sein für 1924 gesammeltes Eklampsiematerial, soweit es Süddeutschland betrifft, zur Verfügung zu stellen.

In der folgenden Tabelle wurden die Erkrankungsdaten sämtlicher von München gemeldeter Eklampsiefälle (sowie die gleichen Fälle des in meteorologischem Sinne noch recht nahen Innsbruck) gegenübergestellt den Erkrankungsdaten „gleichzeitiger“ Croupfälle.

Tabelle „gleichzeitiger“ Croup- und Eklampsieerkrankungen für 1924.

Monat	Datum der Erkrankungstage sämtlicher Eklampsiefälle Münchens	„Gleichzeitige“ Crouperkrankungsdaten Münchens		Datum der Erkrankungstage sämtlicher Eklampsiefälle des nahen Innsbruck
		←	vergl. →	
Januar	3., 20., 21.	2., 23.	27., 29.	28.
Februar	3.	4.	4.	4.
März	11., 19.	10., 11., 11., 11., 11., 21.	7., 7., 8., 8.	7.
April	3.	1.	21.	22.
Mai	9.	—	—	—
Juni	20. ¹	20. ¹	—	—
Juli	—	—	—	13.
August	—	—	—	—
September	3., 23.	4., 24.	—	—
Oktober	1., 3., 4.	1.	—	4., 25., 25.
November	—	—	—	—
Dezember	2., 18.	1., 1., 19., 20.	—	—

¹ Einziger Fall des ganzen Monats!

Es ist erstaunlich, wie oft ein zeitliches Zusammentreffen beider grundverschiedener Krankheiten am gleichen Orte zu beobachten ist.

Weitere Untersuchungen über den Einfluß meteorologisch eindeutig definierter Vorgänge auf das Auftreten von Krankheiten sind mir nicht bekannt geworden. Doch finden sich manche Ansätze hierzu, die eines weiteren Ausbaues ohne weiteres fähig sind. So hat Lederer unlängst sehr sorgfältige Erhebungen über das gehäufte Vorkommen der gewöhnlich als „Erkältungskrankheiten“ bezeichneten Erkrankungen der Atemwege mitgeteilt. Lederer kommt zu dem Ergebnis: „Ein sprunghaftes Anwachsen des Standes an Atmungserkrankungen ist hauptsächlich dann zu erwarten, wenn nach einer längeren Trockenperiode der drohende Witterungsumschlag ein Sinken des Barometerstandes und Auftreten heftiger Windstöße mit starker Staubeentwicklung mit sich bringt.“ Was hier beschrieben wird, scheint mir das Nahen einer Warmfront zu sein. Aus den mitgeteilten Kurven, deren Lesung infolge der großen

Zahl von dargestellten Elementen nicht ganz leicht ist, scheinen aber auch ebensolche Steigerungen in der Kaltfront vorzukommen (am deutlichsten der Anstieg zur höchsten Zacke der Abb. 4 in der ersten Arbeit Lederers), die in obiger Wetterbeschreibung nicht mit eingeschlossen sind.

Auch hier wird zunächst betont, daß diese Krankheiten mit „Erkältung“ nichts zu tun haben können, da ihr Ansteigen schon vor dem Einsetzen „schlechten Wetters“ erfolgt. Es gilt auch heute noch ganz das, was G. Sticker in seiner ausgezeichneten Monographie „Erkältungskrankheiten und Kälteschäden“ in der Enzyklopädie der klinischen Medizin (1915) schreibt: „Die Lehre von der Erkältung liegt im Argen. Sie muß neu geprüft werden. Es gibt genug Experimente, die sie leugnen; genug Theorien, die sie mit Redensarten umschreiben und das eine Erklärung nennen. Die Frage lautet einfach: Gibt es Erkältungskrankheiten und in welchem Sinne darf man davon sprechen?“ Schade, der ebenfalls das Problem der Häufung von Erkrankungen der Atemwege behandelt hat, teilt auch Kurven mit, welche den Verlauf des Temperaturmittels und die Zahl der Erkrankungen der oberen Luftwege Monate hindurch darstellen. Aus diesen Kurven zeigt sich zunächst, daß zwischen Krankheitshäufigkeit und absoluter Höhe der Temperatur kein Zusammenhang besteht. Dagegen kann man auch aus diesen Kurven einige einwandfreie Beispiele ablesen, daß die Erkrankungsziffer mit einem Luftkörperwechsel (sowohl im Sinne der Warmfront- als der Kaltfrontpassage) hochschnellt.

Einen weiteren Meteorotropismus finden wir bei der Spasmophilie der Säuglinge. Einmal zeigt das Vorkommen der Spasmophilie eine ausgesprochene Saisonbedingtheit. Es findet sich ein sehr starker Frühjahrsgipfel und zuweilen noch ein kleiner Herbstgipfel für das Vorkommen spasmophiler Symptome, wie Moro einwandfrei dargetan hat. Die Verhältnisse liegen hier so, daß offenbar gewisse und im einzelnen unerforschte klimatische Faktoren die spasmophile Stoffwechselstörung und damit das Vorkommen latenter Spasmophilie begünstigen. Moro denkt vor allem an eine „hormonale Frühjahrskrise“, an Störungen der inneren Sekretion für die Gesamtheit klimatischer Faktoren, die wir Frühling nennen („Der Frühling ist die Zeit der inneren Sekretion“). Dabei betont er mit Recht, daß das „biologische Frühjahr“ mit dem 22. Dezember, nämlich mit der Zunahme des Tages beginnt und daß dieses biologische Frühjahr also mit dem Kalenderwinter zusammenfällt. In dieser Zeit erfolgt in der ganzen Natur die Wandlung, die dann mit dem Einsetzen des Kalenderfrühlings im März zu der raschen Entfaltung der Natur führt. Wir haben diese Feststellung aber streng von dem folgenden zu trennen.

Dieser biologische Frühling schafft nämlich sozusagen nur die „Empfänglichen“, er bildet das „Tetanieklima“. Diese latent Spasmophilen zeigen dann aber in Schüben manifest spasmophile Zustände (Laryngospasmus, Carpopedalspasmen, Eklampsia infantum, Bronchotetanie). Dieses schubweise Manifestwerden der Tetanie fällt, wie Moro angibt, auffallend oft zusammen mit jähem Wetterumschlägen (Föhn¹ nach kalter Witterung), so daß Moro geradezu von einem „Tetaniewetter“ spricht und glaubt,

¹ Nach mündlicher Mitteilung nicht im Sinne von wirklichem Föhn (Fallwind, s. S. 304).

daß die Tetanieschübe „durch das Zusammenwirken jener klimatischen Komponenten herbeigeführt werden, die dem wohlbekannten Charakter des „Vorfrühling“ seine Eigenart verleihen“. György beschreibt aus der gleichen Klinik die Beobachtung folgendermaßen: Tetanie tritt meist, wenn auch nicht gesetzmäßig gehäuft auf „an warmen sonnenreichen Frühjahrstagen, die gleichzeitig mit einer Luftdruckerniedrigung einhergehen, und somit einen Föhncharakter aufweisen. Wichtig, besonders betreffs der geographischen Bedingtheit der Tetanie erachten wir das plötzliche, schlagartige Auftreten solcher Wetterumschläge aus kalten, frostigen Wintertagen in den warmen, schwülen „Vorfrühling““. Auch Baar bestätigt neuerdings diese Beobachtung und führt auslösend einen Witterungswechsel an „in dem Sinne, daß, wenn auf mehrere trübe Tage ein klarer sonniger Tag folgt, man bei allen Tetaniekindern einen Anstieg der galvanischen Erregbarkeit und zuweilen auch Auftreten manifester Erscheinungen beobachtet“. H. Baar schuldigt die Sonne an (vgl. hierzu S. 319), während bereits Moro ebenso wie György betonen, daß die Tetanieschübe sicher nicht allein abhängig sind von der Sonnenbestrahlung.

Was hier als „Tetaniewetter“ beschrieben wird, erinnert sehr an den im vorstehenden behandelten „Wechsel des meteorischen Milieus“. Welche Störungen es in einzelnen sind, ob Polarfrontwirkungen (sowohl im Sinne einer Kalt- wie Warmfrontpassage), wie mir sehr wahrscheinlich ist, müssen erst weitere Untersuchungen zeigen. Nach der Beschreibung Györgys dürften Warmfronten oder auch Übergreifen eines Azorenmaximums als Auslösung besonders wahrscheinlich sein.

Für eine weitere anfallsweise auftretende Krankheit wird von den Patienten nicht ganz selten ein Zusammenhang mit Wetterumschlägen angegeben, nämlich für das Asthma bronchiale. Wetterumschläge lösen Anfälle aus. V. Baar hat sie bei Barometerstürzen gleichzeitig auf verschiedenen Krankensälen auftreten sehen. Man hat hier von Klimaallergenen gesprochen und Storm van Leeuwen denkt vor allem an in der Luft enthaltene Miasmen, an Bakterien, Schimmelpilze, Milben, an eiweißhaltige Zersetzungsprodukte oder andere Kolloide. Genaueres ist nicht bekannt, wenigstens nicht für die Gesamtzahl der Fälle. Allerdings scheint ein Teil dieser supponierten Allergene an Gegenden gebunden, und es gelingt weiterhin, durch den Kühlungs- und Erhitzungsprozeß in der Storm van Leeuwenschen Kammer, der Luft ihre anfallsauslösende Wirkung zu nehmen. Aber auch damit ist nichts gesagt, denn durch diesen Prozeß wird die Luft sicherlich in manchen physikalischen Eigenschaften verändert, sozusagen klimatisch denaturiert. Und ein Kenner allergischer Prozesse, wie Kämmerer schreibt von der Frage Asthmaanfall und Klima: „Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß über die Klimaeinflüsse noch nicht das letzte Wort gesprochen ist, da bei der unbegrenzten Möglichkeit von noch unbekanntem Allergenen die Einflüsse des Klimas sehr komplexer Natur sein können.“

Auf diese Verhältnisse sei in diesem Zusammenhang nur hingewiesen, da auch hier möglicherweise sich Untersuchungen der im vorstehenden behandelten Art lohnen dürften.

Wenn wir bedenken, daß Croup in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine Manifestation von Diphtherie darstellt, so liegt die Frage nahe, ob nicht auch

die Diphtherie als solche einen Meteorotropismus aufweise. In der Tat finden wir seit dem vorigen Jahrhundert immer wieder Untersuchungen, welche einen solchen Zusammenhang nachzuweisen versuchen. Berger, Bollay, Körösi, Zust u. a. (s. bei Ochsenius) arbeiteten mit Monatsmitteln oder untersuchten die Häufigkeit von Diphtherie in verschiedenen Intervallen der Temperatur, Luftfeuchtigkeit usw. und kamen zu den schon oft erwähnten, wenig faßbaren und oft widersprechenden Feststellungen. Die von zahlreichen Autoren nachgewiesene jahreszeitliche Abhängigkeit wurde dagegen vielfach als mittelbar gedeutet, nämlich als entstanden durch disponierende Katarrhe der Atemwege (so bei Heubner, Feer, v. Romberg, wie Ochsenius zusammengestellt hat). Auch die Feststellungen einer Diphtheriehäufung bei kühler trockener Witterung (Jessen, Brühl und Jahr, Jacobi) umschreibt wohl nur die jahreszeitliche Schwankung mit dem Maximum in der kalten Jahreszeit.

Untersuchungen über den eigentlichen Wettereinfluß in dem hier gebrauchten Sinne (s. S. 282) finden wir erst in den letzten Jahrzehnten. Behrens fand Diphtheriehäufung bei plötzlichem Eintreten warmer Witterung (daß „die höchsten Erkrankungsziifern . . . mit Temperaturwechsel von kaltem zu warmem Wetter zusammenfallen“, besonders in den Frühjahrs- und Herbstmonaten und daß ähnliches, wenn auch nicht ganz so deutlich für den Scharlach gelte). Jochmann gibt an, daß schneller Wechsel von warmem zu kaltem Wetter zu einem Hochschnellen der Erkrankungsziifern führt. Lade glaubt plötzliche Feuchtigkeitszunahmen ohne Auftreten von Niederschlägen verantwortlich machen zu müssen, Benda trockenes, niederschlagsarmes, windiges Wetter. Sehr genaue Untersuchungen in dieser Richtung verdanken wir Ochsenius. Er kommt zu dem Ergebnis: „Ein Zusammenhang zwischen Diphtherie und Witterung ist unverkennbar. Die größte Rolle spielt der Feuchtigkeitsgehalt der Luft und zwar nicht sowohl der absolut hohe relative Luftfeuchtigkeitsgehalt, als das Fehlen der mittäglichen Senkung. Eine Umkehrung der normalen Feuchtigkeitskurve in dem Sinne, daß Mittags die Feuchtigkeit höher ist als früh und abends, läßt 1—2 Tage später fast stets ein Ansteigen der Diphtheriekurve erkennen. . . Plötzliche Stürze des Luftdruckes — Zeichen eines Witterungswechsels — lassen auf eine Zunahme der Diphtherie schließen. Temperaturumschläge sind ebenfalls von Bedeutung, auch plötzliches Umspringen des Windes üben einen Einfluß aus. Gleichmäßige Witterung — bei warmer oder kalter Temperatur — übt stets einen günstigen Einfluß aus.“

Es ist ohne weiteres erkennbar, daß fast alles, was hier beschrieben wird, Vorgänge an den genannten Fronten darstellen (die ausbleibende Mittags-senkung der Feuchtigkeit ist oft ein Symptom für die ausbleibende Mittags-erwärmung!). In der Tat geben die von Ochsenius wiedergegebenen Kurven ohne weiteres Beispiele hierfür, so daß wohl auch die Diphtherie zu den ausgesprochen meteorotropen Krankheiten einzureihen ist.

Hinsichtlich der Appendicitis schildert Seifert die Situation wie folgt: „Dem aufmerksamen Beobachter in jedem größeren Krankenhaus drängt sich immer wieder die Tatsache auf, daß die Einlieferung- und damit im großen und ganzen die Erkrankungsziifern von akuter Appendicitis merkbare, zuweilen ganz auffallenden Schwankungen unterworfen sind. Daher muß es wundernehmen, so wenig über das Phänomen an sich, so mangelhafte Anhaltspunkte

für die offenbar landläufige Anschauung vom Einfluß des Wetters auf die Appendicitishäufung in der einschlägigen Literatur zu finden.“

Dubs hat offenbar auf Grund eines ähnlichen Eindruckes die Frage bearbeitet. Er verwendete aber im wesentlichen wieder Monatsmittelwerte und konnte — wie ich glaube, gerade deshalb — nichts sicheres ermitteln, wenn er auch manchmal einen Zusammenhang mit Temperatur oder Niederschlagschwankungen zu sehen glaubt und ausdrücklich betont, daß es anscheinend weniger auf eine bestimmte Wetterform, als vielmehr auf Schwankungen anzukommen scheint. Daraufhin hat Seifert die Frage an dem großen Material von 12 Jahren der Würzburger Chirurgischen Universitätsklinik nachgeprüft. Es wurden die verschiedensten Einzelfaktoren und meteorologischen Elemente auf einen fraglichen Einfluß auf die Appendicitishäufigkeit untersucht. Aber wenn auch „manchmal auch ein augenscheinlicher Zusammenhang zwischen einzelnen Witterungszuständen und -Änderungen mit der Appendicitishäufung bzw. Verminderung aus der Kurve zu lesen sei“, so kommt Seifert doch letzten

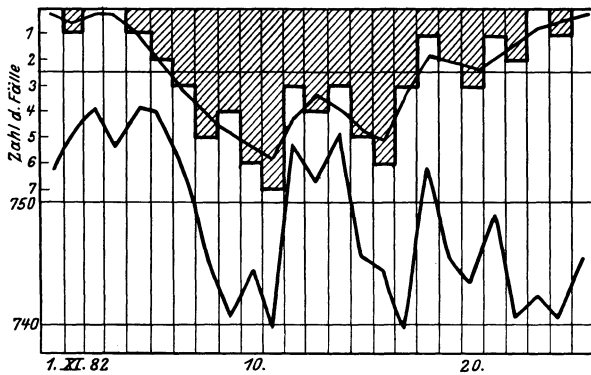


Abb 32. (Erklärung im Text.)

Endes zu einer vollständigen Ablehnung. Die Häufungen werden als „zufällig“ im Sinne der Statistik“ angesprochen.

Herr Professor Dr. Seifert war so liebenswürdig, mir seine Kurven, welche wegen ihres Umfanges nicht veröffentlicht werden konnten, im Original zur Verfügung zu stellen. Mein persönlicher Eindruck, den ich bei genauerer Durchsicht derselben gewann, ist folgender: Sieht man einmal von den zahllosen Einzelfällen und kleinen Gruppen ab und beschränkt man sich auf die zuweilen mehrmals im Monat sich findenden Gruppen von 6, 8, 10 und mehr Fällen in 2—3 Tagen, so fällt doch auf, wie oft diese Gruppen zeitlich mit dem Durchzug einer ausgesprochenen Zyklonvorder- oder -rückseite zusammenfallen, oft im Sinne der für Croup aufgezeigten „Typen“, oft im Sinne von Mischung (Gruppen zwischen zwei Fronten). Es kann nicht meine Aufgabe sein, das viel umstrittene Appendicitisproblem, das die Fachchirurgie noch heute beschäftigt, hier aufzurollen. Aber ich glaube, eine Bearbeitung klinischen Materials unter den hier für Croup gezeigten Gesichtspunkten dürfte auch für Appendicitis nicht aussichtslos sein. Und soweit ich das Appendicitisproblem kenne, scheint es ja gerade bei dieser Krankheit durchaus nicht

nötig, etwa alle Fälle auf einen gemeinsamen Nenner hinsichtlich „Auslösung“ zu bringen.

Für das schubweise Auftreten von croupöser Pneumonie liegen aus dem vorigen Jahrhundert einige recht interessante Arbeiten vor. Schon Port (1883) spricht von der Pneumonie als von einer ausgesprochenen „Witterungskrankheit,“ die einen Wintergipfel aufweist und deren Erkrankungsziffer in den von ihm untersuchten Jahren der mittleren Temperatur annähernd reziprok verläuft. Dann beschreibt Senfft eine umfangreichere Epidemie von 1882 in Erbenheim bei Wiesbaden, von welcher ihm aufgefallen war, daß die Zahl der täglichen Krankheitsfälle Schwankungen aufwies, welche geradezu ein Spiegelbild des Barometerstandes wiedergeben. Ich möchte diesen interessanten Befund durch eine (etwas modifizierte) Kurve von Senfft belegen.

In Abb. 32 ist der Verlauf des Barometerstandes für Wiesbaden und darüber in Säulen die Zahl der Fälle pro Tag angegeben, während die obere Kurve die „Dichte“ der Fälle nach der S. 303 erwähnten Ausgleichsrechnung wiedergibt. Die Übereinstimmung beider Kurven fällt ohne weiteres auf. Wir wissen heute, daß solche große barometrische Schwankungen fast mit Sicherheit auf einen Durchzug von Unstetigkeitsschichten deuten. Wir werden daher nach allem bisherigen heute nicht mehr die Druckschwankung als solche, sondern den in ihr zum Ausdruck kommenden Frontwechsel für das An- und Abschwellen der Krankheitsfälle verantwortlich machen. Es lag hier nur der sozusagen günstige Zufall vor, daß die Frontwechsel jedesmal mit starker Barometerschwankung einhergingen.

Weiterhin hat Seibert in den 80er Jahren vorigen Jahrhunderts mit für die damalige Zeit vorbildlicher Methodik eine Umfrage unter 46 Ärzten und 4 Spitälern New Yorks bearbeitet. Er glaubte drei Faktoren zu finden, welche für Steigerungen der Pneumoniefrequenz als „begünstigend“, nicht etwa allein verursachend anzusprechen sind: Niedrige und fallende Temperatur, hoher und steigender Feuchtigkeitsgehalt und starker Wind. Je mehr von diesen Faktoren zusammentreffen, um so stärker ist die Auswirkung. Und „derselbe meteorologische Einfluß wird bei der Entstehung der Katarrhe der Atmungsschleimhäute gefunden“. Aus den von Seibert mitgeteilten Kurven für das Jahr 1885 kann man heute sehr typische Beispiele für Frequenzsteigerungen in der Kaltfront ablesen. Seibert betont auch, daß als Stichtag der initiale Schüttelfrost zu gelten hat und daß Witterungsfaktoren „Tag für Tag“ zu vergleichen sind und keine Mittelwerte verwendet werden dürfen. Auch für den Wintergipfel der Pneumonie (s. auch S. 318) werden hier einwandfreie Belege gebracht.

Endlich wäre hier einer Klasse von Erscheinungen zu gedenken, welche so verbreitet sind, daß ohne große Mühe Hunderte von Einzelbeispielen beim Erwachsenen gesammelt werden könnten. Es sind die bekannten Narbenschmerzen, die Schmerzen an Amputationsstümpfen, die Exacerbation chronisch-rheumatischer, neuritischer oder chronisch entzündlicher Prozesse, vor allem in Gelenken, aber auch an zahlreichen anderen Geweben. Diese Erscheinungen sind allbekannt, obwohl sie und vor allem ihren Zusammenhang mit Witterungsfaktoren noch niemand eingehender zu studieren für Wert befunden hat. Daß sie mit „Wetterumschlägen“, mit

dem Herannahen atmosphärischer Störungen zusammenhängen, kann man als feststehend betrachten und wer über Selbstbeobachtungen in dieser Richtung verfügt, dem ist dieser Zusammenhang selbstverständlich geworden. J. Bauer berichtet kurz von einer von ihm durch Jahre beobachteten Patientin, die sich in ihren Wettervorhersagen nie täuschte. Hierher gehören des weiteren auch die wechselnden lancinierenden Schmerzen bei Tabikern, für welche Loewenfeld „Stürme während der rauhen Jahreszeit, Regen und Tauwetter“, „Übergänge von günstigem zu ungünstigem Wetter“ als auslösend beobachtet hat; ebenso sind hierher zu zählen die Empfindungen in vernarbten tuberkulösen Spitzenherden, welche Sanatoriumsärzten sehr geläufig sind. Kolisko und Kisch erwähnen plötzliche Todesfälle, Janssen Lungenblutungen bei Wetterstürzen¹. Blutdrucksenkungen bei Barometerstürzen konnte Plungian auf Anregung Staehelins in laufenden Untersuchungen sehr hübsch zeigen, wobei bereits betont wird, daß die Wirkung sicher nicht mechanisch zu denken sei. Die Witterungsabhängigkeit gewisser Migräneformen wäre ferner hier zu nennen (von Heuß). Auch vom Auftreten epileptischer Anfälle wird von zahlreichen Autoren (s. auch bei J. Bauer) ähnliches berichtet und von Ärzten in Irrenanstalten weiß ich von ähnlichen Beobachtungen. Brunner schuldigt Barometersturz, Sturm, große Niederschläge für die Auslösung epileptischer Anfälle an. Wir sehen immer wieder solche Wettererscheinungen in der älteren Literatur auftreten, die wir auf S. 287 als „Symptome“ für den Durchzug von Fronten kennen gelernt haben.

Mit den letzten Feststellungen nähern wir uns wieder den vielfach angeführten psychischen Wirkungen, wie sie Frankenhäuser geradezu als „Zyklonopathie“ oder „Zyklonose“, Loewenfeld als „Witterungsneurose“, Farkas als „Wetterfühlen“ beschreiben, Erscheinungen, die hier nicht näher behandelt werden können (vgl. die zitierten Monographien von Berliner und Hellpach).

Alles in allem sehen wir, daß für einige Krankheiten der Nachweise eines „Meteorotropismus“, einer Auslösbarkeit durch bestimmte klar umschriebene meteorische Vorgänge erbracht ist (Eklampsie, Kehlkopfcroup) oder zum mindesten äußerst wahrscheinlich wird („Erkältungskrankheiten“ der Atemwege, Spasmophilie der Säuglinge, Asthma bronchiale, Diphtherie, croupöse Pneumonie, Schmerzen in Narben und Amputationsstümpfen, chronisch-arthritische und ähnliche Prozesse, epileptische Anfälle). Für weitere Krankheiten liegt ein fraglicher Meteorotropismus zum mindesten im Bereich der Möglichkeit und bedarf noch weiterer Untersuchung (Appendicitis, Migräne). Hier eröffnet sich also ein weites Feld für Untersuchungen. Und es besteht kein Zweifel mehr, daß es sich hier tatsächlich um Vorgänge handelt, welche weitgehend für Gesundheit und krankhafte Vorgänge beim Menschen eine Rolle spielen.

¹ Herr Dr. Isserlin, Bad Soden i. T., war so liebenswürdig, mir ebenfalls Beobachtungen mitzuteilen über auffallend schubweises Auftreten mehrfacher Fälle von Apoplexie oder von Lungenblutung. Gleiches ist an pathologisch-anatomischen Instituten aufgefallen.

V. Spezielle Fragen zum Zustandekommen der Gruppenbildung.

Es bleiben noch einige Fragen spezieller Art zu dem ganzen Problem kurz zu erörtern. Im wesentlichen sind es folgende:

1. Sind die als krankheitsauslösend gezeigten meteorischen Störungen untereinander gleichwertig?

2. Welche Vorgänge entscheiden über die Stärke des Schubes von Krankheitsfällen?

3. Welcher meteorische Faktor ist an der Krankheitsauslösung hauptbeteiligt?

4. Ergeben sich aus dem bisherigen schon Konsequenzen für die Praxis?

Angesichts der Tatsache, daß Croupfälle das eine Mal sich auf die Kaltfront beschränken, ja sogar längere Zeit hindurch immer wieder nur auf dieser auftreten (vgl. hierzu Abb. 8, 12, 13), daß ein andermal ein ausschließliches Übergewicht der Warmfronttypen beobachtet wird (vgl. hierzu Abb. 16) und daß endlich bei wieder anderer Gelegenheit in dichtem Wechsel Warm- und Kaltfront Krankheitsfälle auslösen, — angesichts dieser Tatsachen liegt die Frage nach dem „Warum“ einer solchen Eigenart nahe. Diese Frage ist bis heute in keiner Weise beantwortbar, sie liegt so dunkel, daß es nicht einmal Zweck hat, darüber Meinungen zu äußern. Ja, wir wissen nicht einmal, ob diese Typen entstehen aus Ursachen, die mehr im Empfänglichen oder aus solchen, die mehr in bestimmten Zyklontypen oder deren Eigenschaften verankert liegen. Allerdings scheinen unter den allgemein „wetterempfindlichen“ Menschen zwei Typen vorzukommen, solche nämlich, welche mehr auf das „Vorderseitenwetter“ und solche, welche mehr auf das „Rückseitenwetter“ einer Zyklone ansprechen. Ob diese Beobachtung in die genannte Fragestellung hineinspielt, muß allerdings dahingestellt bleiben.

Aber auch die meteorischen Verhältnisse, die für diese Frage Bedeutung haben können, liegen sehr kompliziert. Ich verweise hier vor allem auf den Vortrag von Linke. Darnach können die genannten Luftsorten der Polar- und Tropikluft (vgl. S. 284) auf ihrem oft langen Wege eine erhebliche Abänderung verschiedener Eigenschaften erfahren, so daß in der Meteorologie noch das „Alter der Luftkörper“ neuerdings unterschieden wird. Ferner ändern sich gewisse Eigenschaften je nachdem die Luftkörper aus maritimen oder kontinentalen Luftmassen stammen (Linke unterscheidet so noch „maritime“ und „kontinentale Luftkörper“, die ihrerseits sich wieder mit den vorigen zu Zwischenstufen wie „tropikmaritim“ — „polarmaritim“ — „tropikkontinental“ — „polarkontinental“ — kombinieren können). Hier liegen also noch weite Wege für die Forschung, für welche unlängst Linke bereits einen programmatischen Vorschlag entworfen hat. Es ist „durch statistische Untersuchungen festzustellen, ob das Wohlbefinden und Nichtwohlbefinden bestimmter Menschen über die Wahrscheinlichkeit hinaus mit Vorhandensein bestimmter Luftkörper oder deren Übergang (Wetterumschlag) verknüpft ist, ferner ob gewisse Erkrankungen, die man schon aus der Erfahrung mit dem Wetter

in Beziehung brachte, sich in bestimmten Luftkörpern oder beim Übergang von einem zum anderen häufen“.

So muß also auch die Frage nach der Gleichwertigkeit der meteorischen Störungen vorerst unentschieden bleiben. Jedenfalls sind keinerlei Anhaltspunkte in dieser Hinsicht bis heute zu erkennen. Hier wird überhaupt nur eine enge Zusammenarbeit zwischen der Medizin und der Fachmeteorologie Entscheidungen treffen können.

Daß die Polarfronttypen an sich zahlenmäßig erheblich überwiegen gegenüber den Äquatorialfronttypen — das Verhältnis dürfte etwa 10 bis 15 : 1 sein — erklärt sich ohne weiteres. Unser Gebiet steht, wie schon S. 306 kurz erwähnt, im wesentlichen noch unter dem Einfluß der Polarfront, und wohlgekennzeichnete Störungen von seiten der Äquatorialfront sind ungleich viel seltener.

In den vorstehenden Untersuchungen wurden nun ganz bestimmte Typen von Änderungen des meteorischen Milieus als auslösende Ursachen erkannt. Wie schon S. 282 gesagt, hängt aber die Zahl der bei einer bestimmten meteorischen Änderung beobachteten Erkrankungen ganz allgemein gesprochen, von der Zahl der „Empfänglichen“ ab, die von dem meteorischen Ereignis getroffen werden. Das Problem, wie die Zahl dieser Empfänglichen sich ändert, ist also von dem vorigen streng zu trennen, wenn es auch praktisch in engster Beziehung zu ihm steht. In diesem Sinne ist es nicht uninteressant einmal rein theoretisch Fragen zu diskutieren, welche hierzu Beziehung haben.

Wie schon früher erwähnt, verstehen wir unter Croup die Beteiligung von Kehlkopf und Trachea bei einer Reihe von Grundkrankheiten [Diphtherie, Masern, Grippe (Scharlach)]. Da jede dieser Grundkrankheiten ebensogut ohne Larynxbeteiligung verlaufen kann, haben wir für das Auftreten von Croup zwei voneinander streng zu trennende Bedingungen zu unterscheiden:

1. Die Bedingung für das Auftreten von Diphtherie, Masern, Grippe (oder Scharlach).

2. Die Bedingung für die Beteiligung des Kehlkopfs an der Erkrankung.

Soll ein bestimmter meteorischer Vorgang zu Croup führen, so muß also vorausgesetzt werden, daß zum mindesten eine bestimmte Grundkrankheit bereits vorhanden ist oder wenigstens gleichzeitig von dem meteorischen Vorgang ausgelöst wird.

Für die letztere Annahme haben wir einige Anhaltspunkte aus den Untersuchungen von Schade sowie Lederer gewonnen. Die infektiösen Erkältungskrankheiten der Atemwege werden ja vielfach als „Grippe“ angesprochen und ihre Frequenz wird, wie oben dargelegt, mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls durch die genannten meteorischen Vorgänge gesteigert. Auch für Diphtherie gilt gleiches, wie oben näher ausgeführt.

Mit dieser Feststellung sind wir aber der Frage nach der Zahl der Empfänglichen nicht näher gekommen. Bleiben wir beim Testobjekt Croup, so ist zunächst zu beobachten, daß die einzelnen Jahre, wie ja bekannt, eine sehr verschiedene Häufigkeit der Krankheit aufweisen.

Es wurden beobachtet im Jahre:

	1917	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928
Fälle	135	139	89	92	104	47	73	89	80	76	58	38

Jedenfalls haben also die meteorischen Störungen in den verschiedenen Jahren eine verschieden große Zahl von Erkrankungen ausgelöst.

Irgendeine Ursache meteorischer Art für diese Schwankungen war nicht aufzudecken. Ein Vergleich der Erkrankungszahlen mit den Zahlen für die jährliche Sonnenscheindauer, für Wintertage, Frosttage, Sommertage, mittlere Temperaturabweichung und Niederschlagsabweichung vom langjährigen Mittel für die Jahre 1917—27 (1928 liegt noch nicht vor) ergab nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine Beziehung.

Nachdem aber Croup in einem hohen Prozentsatz eine Manifestation von Diphtherie darstellt, spielt hier das ungelöste Problem des An- und Abschwelens endemischer Infektionskrankheiten herein, auf das hier nur verwiesen werden kann und zu dem Verfasser an dieser Stelle schon einmal einiges ausführen konnte.

Es ist weiter von Interesse, wenn wir feststellen, daß die Häufigkeit von Croup eine jahreszeitlich ausgesprochen verschiedene ist, daß ein ausgesprochenes Maximum in den Wintermonaten oder besser vielleicht im „biologischen Frühjahr“ (Moro) erreicht wird¹.

Die monatliche Aufteilung der 1069 Fälle führt zu folgendem Ergebnis:

	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Sa.
Fälle	41	36	66	91	114	131	117	146	133	69	65	60	1069
%	3,8	3,4	6,2	8,5	10,7	12,3	10,9	13,6	12,4	6,4	6,2	5,6	100

Aus diesem Umstand könnte man zunächst zu schließen geneigt sein, daß diese Wintermonate eine besondere Ausprägung des Stenosenwetters bringen, daß wir dieses hier in besonders reiner und auffallender Form finden müssen. In diesem Falle müßten wir annehmen, daß die in der Winterhälfte des Jahres erfolgenden atmosphärischen Störungen in irgendeiner Hinsicht anders geartet sind als jene in der Sommerhälfte. Der obige Schluß ist aber keineswegs zwingend; ja es ist sogar wahrscheinlicher, daß hier ein Fehlschluß vorliegt: Gerade die genannten croupbedingenden Grundkrankheiten besitzen nämlich ihrerseits bekanntlich eine ausgesprochene Häufung in den Wintermonaten bzw. in den Monaten des biologischen Frühjahrs (Dezember bis März). Eine meteorische Einwirkung wird also gerade in dieser

¹ Nur anhangsweise sei ein anderes dispositionelles Moment, eine Geschlechtsbevorzugung leichter Art für das männliche Geschlecht angeführt. Unter den 1069 Fällen finden sich 643 Knaben und 426 Mädchen. Das ergibt einen Prozentanteil für Knaben von 60,1 ($\pm 3 \times 1,51$) %. Diese Zahl stimmt völlig überein mit dem Ergebnis von Selma Meyer, welche unter 568 Fällen 58,7 ($\pm 3 \times 2,06$) % Knaben fand. Das Ergebnis ist auf Grund des mittleren statistischen Fehlers als echte leichte Geschlechtsdisposition gesichert. Diese Tatsache hat übrigens schon C. Gerhardt in seiner Monographie über den Kehlkopfcroup vom Jahre 1859 behandelt und mit ganz gleichen Verhältniszahlen belegt. Es hat sich also an dieser Geschlechtsdisposition seit 70 Jahren nichts geändert.

Zeit mit viel mehr Chance auf eine größere Zahl Empfänglicher treffen als in anderen Monaten.

Diese Wintergipfel finden sich auch bei manchen anderen Erkrankungen. So berichtet Krogius solche von der Appendicitis in Helsingfors, Dubs das gleiche für Winterthur, während am Würzburger Material Seiferts dieser Wintergipfel fehlt. Für den Pylorospasmus der Säuglinge, sowie für Magen- und Duodenalgeschwüre hat neuerdings Hutter einen „Frühjahrgipfel“ festgestellt. Daß die croupöse Pneumonie einen ausgesprochenen Wintergipfel aufweist, wurde schon S. 313 erwähnt. Nach brieflicher Mitteilung von Jakobs weist auch die Eklampsiekurve „eine stark ausgeprägte sommerliche Senkung“ auf.

Wodurch aber diese Wintergipfel bei den Grundkrankheiten bedingt sind, — nachdem sie sich außerdem bei einer Reihe anderer nicht infektiöser Krankheiten in gleicher Ausprägung finden — ist völlig unbekannt. Auch hierzu hat Verfasser an dieser Stelle näheres ausgeführt, insbesondere auch über die merkwürdige und noch keineswegs durchsichtige Tatsache, daß sogar die Masern, also der Prototyp einer obligat infektiösen Krankheit die gleiche Jahreszeitenverteilung aufweisen (vgl. auch bei Schade).

Es erscheint aber auch bis auf weiteres sehr schwer, jenen klimatischen Faktor zu eruieren, der die jahreszeitlich schwankende Zahl von Erkrankungen bedingt. Hier spielt nicht nur die obengenannte Schwierigkeit herein, meteorische Vorgänge in Zahlen zu fassen, sondern noch ein weiteres. Zahlreiche meteorische Elemente, wie die Sonnenscheindauer oder die mittlere Tages-temperatur unterliegen aus geophysikalischen Gründen jahreszeitlichen Schwankungen, sie sind ja einfach Ausdruck für das, was wir „Jahreszeit“ nennen. Wenn also etwa Ruhemann und neuerdings Lederer zeigte, daß die Zahl der Atmungserkrankungen der Sonnenscheindauer „umgekehrt parallel“ geht, so sagt das über einen ursächlichen Zusammenhang beider Größen noch gar nichts, solange nicht der feinere Causalzusammenhang anderweitig gesichert ist, wie etwa neuerdings bei der Rachitis. Es umschreibt diese Feststellung nur die alte Beobachtung der jahreszeitlichen Abhängigkeit; ja ein solcher Befund folgt geradezu zwangsläufig aus dem Begriff der Jahreszeit.

Daß dem so ist, zeigt noch folgende Untersuchung: Auch die Jahreskurve der Croupfälle ist ohne weiteres das reziproke der Kurve der Sonnenscheindauer. Bestünde ein Zusammenhang zwischen beiden Größen, so müßten des weiteren Winter mit hoher Croupmorbidity annähernd zusammenfallen mit Wintern niedriger Sonnenscheindauer und umgekehrt. Ich habe mein Material darauf untersucht und es ergab sich nicht der mindeste Anhaltspunkt in dieser Richtung (vgl. dazu auch das genannte Fehlen eines Zusammenhangs von Crouphäufigkeit und jährlicher Sonnenscheindauer S. 317).

Die Sonnenscheindauer ist im Jahresverlauf ja im wesentlichen abhängig von der Neigung der Erdachse im Raum des Sonnensystems; würde man diese wechselnde Neigung kurvenmäßig darstellen, oder die mittleren Monats-temperaturen u. ä., so bekäme man jeweils eine äußerst ähnliche Kurve und man könnte mit zunächst völlig gleichem Recht dann behaupten, daß der Verlauf der Erdachse im Raum des Sonnensystems oder der Temperaturgang (Schade) mit der Zahl von Atmungserkrankungen auf der Erde in Beziehung steht.

Lederer denkt allerdings mehr an ultraviolette Strahlenwirkung, für welche der Trübungsfaktor der Atmosphäre ein besseres Maß wäre, und er glaubt vor allem an eine sommerliche Immunitätssteigerung durch diese Strahlen.

An seinen mit großer Sorgfalt durchgeführten Untersuchungen über die Zahl von Atmungskrankheiten ergab sich nämlich, daß dieselben sich im Sommer viel weniger infektiös erweisen, als im Winter. Die gleiche Erscheinung wird aber von Schade als Kältewirkung im Winter erklärt und ebenfalls mit guten Gründen (Reizwirkung von Kälte auf das sympathische Nervensystem, Immunitätssenkung durch Kälte) belegt.

Noch kaum beachtet ist allerdings ein anderer jahreszeitlicher Rhythmus, der im Hinblick auf späteres interessiert. Das Potentialgefälle des natürlichen elektrischen Feldes der Erde weist in unserem Gebiet im Januar ein Maximum, im Juni ein Minimum auf (Kähler). In die Zeit des Wintermaximums der genannten Krankheiten fällt also eine Änderung des elektromagnetischen Erdfeldes. Man wird diesen Vorgängen jedenfalls mehr Beachtung schenken müssen.

Allerdings taucht in allen diesen Fragen erkenntnistheoretisch eben immer wieder die Schwierigkeit auf, von mehreren Vorgängen, deren paralleler Ablauf festgestellt wird, zu bestimmen, ob diese Vorgänge einer höheren gemeinsamen Ursache subordiniert und also unter sich koordiniert sind, oder ob einzelne dieser Vorgänge einander subordiniert sind, also in Kausalnexus stehen.

Wie haben wir uns endlich die Auslösung einer Krankheit durch jene atmosphärischen Unstetigkeitsschichten zu denken, die hier ohne etwas zu präjudizieren, als „Wechsel des meteorischen Milieus“ zusammengefaßt wurden? Schon S. 282 wurde betont, daß ein Zusammenhang zunächst niemals einfach mechanisch gedacht werden soll und das gilt solange, bis die Kausalverbindung im einzelnen feststeht. Lederer sieht einen Hauptfaktor in der durch das Anwachsen der Windstärke bedingten Staubeentwicklung und einer dadurch erleichterten Infektionsmöglichkeit für die Atemwege. Das scheint mir ein sehr grobmechanischer Erklärungsversuch, gegen den aus anderen Gesichtspunkten übrigens schon Kirsch Einspruch erhoben hat.

Er übersieht:

1. Es kommen — auch im Material Lederers — ausgesprochene Gipfel vor, ohne Zunahme der Windstärke.
2. Es kommen Gipfel der Erkrankungsziffer vor, auch bei Schneelage, wo also von einem Aufwirbeln von Bakterien nicht gut gesprochen werden kann.
3. Wir sehen die gleichen meteorischen Vorgänge auch Krankheiten auslösen, die mit Infektion sicher nichts, mit Staubinfektion schon gar nichts zu tun haben.

Wir sollten überhaupt mit Theorien oder gar mit Ketten von theoretischen Vorstellungen zunächst möglichst vorsichtig sein. Bezeichnend in dieser Hinsicht erscheint die von H. Baar gegebene Erklärung der Wirkung des Tetaniewetters auf den Körper.

Beobachtet ist, daß nach mehreren trüben Tagen ein sonniger Tag Tetanieschübe auslösen kann. Beobachtet ist ferner, daß eine Höhensonnenbestrahlung den anorganischen Phosphorspiegel im Blutserum hebt und damit vorübergehend zu einer reaktiven Hypocalcämie führen kann. Baar schließt: Der sonnige Tag führt zu vermehrter Phosphoresorption aus dem Darm — Phosphoranstieg im Blut — reaktive Hypocalcämie — Steigerung der Erregbarkeit des peripheren Nervensystems.

Diese Schlußkette setzt implicite aber voraus:

1. Daß die auf den Phosphorspiegel im Blut wirkenden ultravioletten Wellenlängen des Sonnenlichtes wirklich nennenswert auf die Erde gelangen, was sie nach

den Untersuchungen von A. F. Heß und Lundagen im Februar/März, also in der Tetaniezeit, noch nicht tun (vgl. auch die bei György wiedergegebenen Kurven).

2. Daß die erkrankten Kinder an dem „Sonntag“ zum mindesten der Sonne ausgesetzt waren. Meist sind sie das in dieser Jahreszeit nicht, sie erkranken aber, obwohl sie kein Sonnenstrahl und vor allem nicht die ultraviolette Komponente desselben trifft. Sie liegen in mit gewöhnlichem, also ultraviolettundurchlässigem Glas abgedichteten Zimmern einer Anstalt oder Wohnung.

Geradezu grotesk mutet aber eine Theorie über das Zustandekommen der S. 313 genannten Narbenschmerzen usw. an.

Sie sollen zustandekommen bei hohem Feuchtigkeitsgehalt der Luft, indem die Gewebe quellen, etwa so wie eine Gelatineplatte Quellungserscheinungen zeigt, und diese Quellung soll dann die Schmerzen verursachen.

Für die Auslösung von Krankheitsfällen durch Wechsel des meteorischen Milieus kommen viel wahrscheinlicher Faktoren in Betracht, welche in sehr allgemeiner Weise in das Körpergeschehen einzugreifen vermögen. Denn wenn bei dem gleichen Vorgang das eine Individuum an Croup, ein anderes an Eklampsie, ein drittes an Säuglingstetanie, ein viertes an Narbenschmerzen usw. erkranken kann, so sind diese verschieden gearteten Krankheitsformen schwer auf einen gemeinsamen Nenner hinsichtlich Auslösung zu bringen.

Eine Andeutung, auf welchem Gebiete wir diese Wetterfaktoren zu suchen haben, könnten wir gewinnen, wenn wir aus dem vorhergehenden uns folgende Tatsachen vergegenwärtigen:

1. Eines von den gewöhnlich in der Meteorologie gemessenen Elementen kommt als Auslösungsursache sicher nicht in Frage, denn solches wäre bei den vielfachen Bestrebungen, einen Wetterzusammenhang festzustellen, nicht entgangen. Diese Bestrebungen scheiterten ja, wie wir sahen, gerade wegen solcher Annahmen.

2. Für die Auslösung der Krankheitsfälle scheint vielfach ein stattfindender Luftkörperwechsel ausschlaggebend. Dieser ist allerdings als Vorgang derart komplex, daß wir auch damit keinen Faktor als schuldig oder gar haupt-schuldig ansprechen können.

3. Sehr wesentlich erscheint dagegen die Beobachtung, daß die Krankheitsfälle bereits dicht vor dem Eintritt des Luftkörperwechsels auftreten können, d. h. schon beim Herannahen der Unstetigkeitsschicht.

Auch die genannten Narbenschmerzen, die Exacerbation chronisch rheumatischer, neuritischer oder chronisch entzündlicher Prozesse bei „Wetterumschlägen“ — auch diese treten bereits beim Herannahen und nicht erst mit dem erfolgten Umschlag ein.

Gerade diese Beobachtung ist so typisch, sie macht solche Individuen ja vielfach zu richtigen „Wetterpropheten“. Wer über Selbstbeobachtungen in dieser Richtung verfügt, wie Verfasser gelegentlich einer chronischen Venenentzündung, dem ist diese Erscheinung geradezu selbstverständlich. Durch Vergleich eigener Beobachtungen mit denen eines Kollegen, der an einer wetterempfindlichen Neuritis leidet, ließen sich hier manche interessante Übereinstimmungen feststellen.

4. Die Croupfälle treten auch auf, wenn der Luftkörperwechsel nicht am Orte selbst, wohl aber in „unmittelbarer Nähe“ erfolgt. Hierfür geben die Fälle an der Grenzfläche okkludierter Zyklonen und jene bei Störungen durch die Äquatorialfront treffende Beispiele.

Die „unmittelbare Nähe“ solcher in der Ausdehnung von Hunderten von Kilometern sich abspielender Vorgänge leuchtet leicht ein. Daß wir Vorgänge so mächtiger Art, die

sich in einigen Kilometern über der Erdoberfläche abspielen, für den ersten Augenblick als etwas „Fernes“ werten, liegt nur an unserer Ungewohntheit, mit solchen Höhen zu rechnen. Denkt man sich aber dieselbe Entfernung horizontal auf der Erde als Entfernung eines Vorganges meteorischer Art, so empfindet jeder, wie nahe derselbe sich abspielt.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich, daß für die Auslösung eigentlich nur eine Ursache ernstlich in Frage kommt, welche einer Fernwirkung fähig ist — sei es beim Herannahen, sei es beim Wegziehen über einen Ort in nächster Nähe. Als Träger solcher Fernwirkungen kommen mit Wahrscheinlichkeit heute elektrische Vorgänge in erster Linie in Frage. Ich möchte aber in dieser Auffassung vorerst lediglich eine Arbeitshypothese sehen.

Doch sind wir über elektrische Vorgänge in der Atmosphäre wegen gewisser methodischer Schwierigkeiten noch verhältnismäßig wenig unterrichtet, über ihre Wirkung auf den Menschen und Krankheitsgeschehen wissen wir so gut wie nichts Positives. Als Angriffsstelle im Organismus wäre dabei wohl in erster Linie an das vegetative Nervensystem zu denken.

Daß an der Unstetigkeitsschicht einer Front elektrische Vorgänge von ganz immensen Dimensionen sich abspielen, beweist schon das unmittelbare Erlebnis eines Böengewitters oder Frontgewitters. Es ist ferner bekannt, daß der Durchzug einer Front zu plötzlichen Störungen im elektromagnetischen Erdfeld Anlaß gibt. Daß ferner ein Luftkörperwechsel auch mit einer Änderung des elektrischen Milieus (Ionengehalt und Ladung) einhergehen muß, geht aus der Tabelle der Luftkörpercharakteristik S. 284 hervor.

Dieser Gedanke ist übrigens, wie ich nachträglich fand, nicht neu, er tauchte bereits vor etwa 100 Jahren zur Zeit der ersten Entdeckungen elektrischer Vorgänge auf. Sticker — selbst ein eifriger Verfechter der Erkältungslehre im wörtlichen Sinne — berichtet über mehrere Autoren, die „elektrische Theorien der Erkältung“ vertraten und er tut es, „weil sie jeden Augenblick wiederkehren können“.

Unter diesen Beobachtungen ist naturgemäß viel reine Spekulation, angeregt durch naturphilosophische Richtungen ihrer Zeit. Man wird diese hier übergehen können. Doch eine sehr interessante Beobachtung findet sich darunter. „Hildebrand sah im Juni 1819 bei heftigen Stürmen und Gewittergüssen und Hagelschlägen die rheumatischen Erkrankungen so zunehmen, wie kaum im Herbste; im Juli des folgenden Jahres zeigte sich bei gleicher Luftbeschaffenheit eine ähnliche Krankheitsbestimmung. Das brachte ihn auf die Idee, die Erkältungskrankheiten auf die feineren Einflüsse der Atmosphäre zurückzuführen, die sich beim Wechsel im gewöhnlichen Verhältnis der Luftelektrizität, bei Flut und Ebbe in der Intensität des Erdmagnetismus entwickeln“. Man wird hier unwillkürlich an die in Abb. 12 und 13 gezeigten Vorgänge erinnert.

Auch in der Folge wurden verschiedentlich luftelektrische Erscheinungen für die Erklärung krankhafter Vorgänge heranzuziehen versucht oder doch die Möglichkeit einer solchen Einwirkung diskutiert (s. hierzu Rosenhau pt, der z. B. Einflüsse auf die Sommersterblichkeit der Säuglinge zur Diskussion stellte).

Das Volk kennt übrigens gegen die Watterschmerzen bei den oben genannten Leiden drei alte Hausmittel: Packungen mit Katzenfell, oder mit Seide, oder mit gepulvertem Siegellack — wir lächeln über diese Zusammenstellung — aber alle drei sind ausgesprochen reibungselektrische Körper!¹

¹ Es sei mir erlaubt, hier folgende Selbstbeobachtung anzufügen. Im Herbst 1926 erkrankte ich an einer Venenentzündung im Bereich der Dorsalvenen des linken Fußes und der V. saphena parva des linken Unterschenkels. Ätiologie unbekannt, Krampfadern waren nicht vorhanden. Herr Prof. Seifert von der Chirurgischen Klinik bestätigte damals die Diagnose. Im November wurden die Schmerzen derart, daß ich mich zu etwa 8 Tagen Bettruhe entschließen mußte. Darnach war das akute Stadium abgeklungen. Dagegen blieben 2 schon auf einfache Berührung äußerst schmerzhaft Stellen von je einigen cm Länge, die dauernd infiltriert und gerötet waren und ausgesprochen wetterempfindlich wurden. In mindesten 2—3 wöchentlichen Intervallen exacerbieren dieselben auf einige Tage, indem sie auch ohne jeden Druck und besonders beim Gehen sehr empfindlich schmerzten. Ich versuchte Trikotbinden, Klebbinde, Elastoplast, Jodsalben — (zu der

Ich stelle diese Fragen hier lediglich zur Diskussion. Auch György denkt übrigens bei der Wirkung des Tetaniewetters an die Möglichkeit elektrischer Einflüsse. Es werden noch viele Untersuchungen bis zur endgültigen Klärung eines möglicherweise bestehenden Kausalzusammenhanges notwendig sein. Als Angriffspunkt dieser Vorgänge am Körper würde dann vielleicht am ehesten das vegetative Nervensystem anzunehmen sein, dessen Rolle wir ja erst jetzt mehr und mehr werten lernen.

Zum Schlusse mögen einige Bemerkungen über eventuelle praktische Folgerungen aus den bisher vorliegenden Ergebnissen angeschlossen werden. Es wurde bereits durch von Heuß sowie Lederer die Forderung aufgestellt, die Wetterwarten möchten gewisse Warnungsrufe in die Wetterberichte aufnehmen. Ich halte diese Forderung für verfrüht und zwar einmal deshalb, weil viele Störungen blind verlaufen und dann durch „blinden Lärm“ dem Vertrauen in die Sache beim weniger Eingeweihten nur geschadet wird; dann aber auch, weil die Verhältnisse für eine „meteorologische Prophylaxe“ systematischer Art noch nicht im Entferntesten hinreichend geklärt sind. Das einzige, was wir Ärzte von der praktischen Meteorologie, vor allem vom Wetterdienst sehr dankbar begrüßen würden, das wäre:

1. In den Wettervorhersagen Hinweise auf zu erwartende Störungen im Sinne von „Unstetigkeitsschicht bevorstehend“ oder „...-Front im Anzug“.
2. In den Wetterberichten kurze Angaben, daß eine derartige Störung erfolgt ist.

Ersteres würde uns Ärzten sagen „achtgeben — beobachten“, letzteres würde die Einordnung von Beobachtungen sehr erheblich erleichtern¹.

VI. Zusammenfassung.

Für eine Reihe von Krankheiten fällt seit langem klinisch immer wieder auf, daß sie schubweise auftreten, d. h. daß sie ganz plötzlich überzufällige zeitliche Häufungen aufweisen. Daß diese Erscheinung mit meteorischen Vorgängen in Zusammenhang steht, wird seit nahezu 100 Jahren vermutet, ein

mir geratenen Operation konnte ich mich nicht entschließen) — alles ohne jeden Erfolg. Das alles währte unverändert etwas über 2 Jahre. Nun versuchte ich Seide, indem ich einfachen Seidenstoff in etwa 8 cm Breite in 3—4 Touren lose um den unteren Teil des Unterschenkels legte und Tag und Nacht trug. Ich tat es nur als Versuch, an dessen Erfolg ich nicht glaubte. Nach 14 Tagen fiel mir plötzlich auf, daß die bisher gewohnt druckschmerzhaften Stellen selbst auf sehr kräftigen Druck oder Schlag nicht mehr nennenswert ansprachen und die Rötung verschwunden war. Wenige Wochen später — es sind seither Monate vergangen — war ich vollkommen beschwerdefrei und die Stellen völlig abgeheilt.

¹ Diese Wünsche sind, wie ich nach Niederschrift derselben erfahre, für das Rhein-Maingebiet (Frankfurt) inzwischen in noch besserer Weise erfüllt. Durch die „Mittelrheinische Studiengesellschaft für Klimatologie und Balneologie“ wird neuerdings monatlich ein durch Prof. Dr. Linke - Frankfurt bearbeiteter „Luftkörperkalender“ zum privaten Gebrauch an Interessenten abgegeben. Vielleicht folgen weitere Institute diesem Beispiel.

Nachweis dieser Art war aber bis auf wenige Untersuchungen bis heute erfolglos. Der akute Kehlkopfcroup weist obige Erscheinung in sehr ausgesprochener Weise auf und er eignet sich daher abgesehen von anderen Gründen ausgezeichnet als Testobjekt für eine Untersuchung auf einen allenfallsigen „Meteorotropismus“. Von vorneherein erschien es wahrscheinlich, daß die große Zahl früherer Untersuchungen aus methodischen Gründen scheitern mußte; man arbeitete entweder mit Mittelwerten aus meteorologischen Messungen, oder man glaubte, daß ein bestimmtes gemessenes meteorologisches Element die Ursache für das Auftreten oder die Auslösung von Krankheiten sein müsse und sich dementsprechend immer in bestimmter Weise wiederfinden oder ändern müsse. Demgegenüber ist zu betonen, daß die in der Meteorologie gemessenen Größen nur die „Fußspuren höherer atmosphärischer Gebilde“ darstellen. Man hat einzig und allein diese in erster Linie aufzusuchen, wenn man über den Zusammenhang von Wetter und Krankheit etwas ermitteln will.

Untersucht man in dieser Weise das meteorische Geschehen zur Zeit gehäuften Vorkommens von Kehlkopfcroup, so ergeben sich eine Anzahl immer wiederkehrender Typen. Die Gruppenbildung der Fälle von akuten Larynxstosen erfolgt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle an den atmosphärischen Unstetigkeitsschichten der Vorderseite oder der Rückseite von Zyklonen. Die moderne meteorologische Forschung konnte für diese Ereignisse den Nachweis führen, daß jeweils an der Vorderseite, der Warmfront einer Zyklone und in umgekehrter Reihenfolge an der Rückseite, der Kaltfront einer Zyklone ein „Wechsel des meteorischen Milieus“, ein „Luftkörperwechsel“ erfolgt. Beim Durchzug einer der genannten Fronten durch einen Ort gelangt derselbe mehr oder minder plötzlich aus einem „Luftkörper“ in einen physikalisch weitgehend verschiedenen, in vieler Hinsicht ganz entgegengesetzte Eigenschaften aufweisenden anderen Luftkörper. Dieser „Wechsel des meteorischen Milieus“ scheint zunächst entscheidend für die Krankheitsauslösung zu sein.

Von besonderem Interesse ist es aber, daß die Auslösung von Krankheitsfällen nicht erst mit erfolgtem Luftkörperwechsel einsetzt, sondern vielfach schon bei der Annäherung der Front. In analoger Weise kommt es zur Auslösung von Krankheitsvorgängen, wenn die Front den Ort gar nicht selbst passiert, sondern wenn die Unstetigkeitsschicht nur in „unmittelbarer Nähe“ — einige Kilometer über dem Ort — durchzieht. Solches ist ersichtlich aus der Tatsache, daß gar nicht selten die Grenzflächen okkludierter Zyklonen für Gruppen von Krankheitsfällen den Anlaß geben können und daß ferner die sich stets in größerer Höhe abspielenden Auswirkungen der Äquatorialfront ebenfalls zur Gruppenbildung führen können.

Ganz allgemein scheint also den an der Grenze verschiedener Luftkörper bestehenden atmosphärischen Unstetigkeitsschichten eine krankheitsauslösende Wirkung zuzukommen.

Die Zahl der auftretenden Krankheitsfälle hängt aber wohl nicht nur von der auslösenden Ursache, dem meteorischen Vorgang ab, sondern auch von der jeweils vorhandenen Zahl der ansprechbaren Individuen. Die Frage, wie solche Individuen plötzlich ansprechfähig werden, ist im einzelnen bis heute nicht zu beantworten. Das Problem der jahreszeitlichen Schwankungen und

deren Ursachen spielt hier entscheidend herein. Welcher Vorgang in der Atmosphäre aber zur Auslösung seinerseits den Anstoß gibt, ist ebenfalls nicht bekannt. Aus den obigen Feststellungen ist allerdings mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß es sich um eine Ursache handeln muß, die einer Fernwirkung fähig ist. Als solche sind elektrische Vorgänge nach dem heutigen Stand der Forschung bis zu einem gewissen Grade am wahrscheinlichsten und es sprechen für die Wirkung elektrischer Vorgänge auch manche andere Umstände. Zum mindesten wird man also in diesen Fragen luftelektrischen Erscheinungen an atmosphärischen Unstetigkeitsschichten eine erhöhte Aufmerksamkeit zuwenden müssen.

Forderungen für die Praxis, etwa im Sinne einer „meteorologischen Prophylaxe“, hält Verfasser heute noch für verfrüht. Die ganzen Verhältnisse bedürfen vorerst noch einer umfangreichen Bearbeitung, wobei nur von einer engen Zusammenarbeit von Medizin mit der Fachmeteorologie und Geophysik eine wesentliche Vertiefung zu erwarten ist. Ansätze zu dieser Zusammenarbeit sind bereits vorhanden.

VIII. Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch - dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen¹.

Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht.

Von

Robert Gantenberg-Münster i./W.

Mit 14 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	326
I. Einleitung	330
II. Geschichtliches und Schrifttum	331
1. Begriff der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung	331
2. Bedingungen	331
a) Ernährungszustand und Nahrungszufuhr	331
b) Bedarf an Aufbaustoffen	333
c) Individuelle Reaktionsfähigkeit.	333
1. Inkretsystem. Hypophyse und Keimdrüsen	333
Die Schilddrüse	335
2. Das vegetative Nervensystem	337
3. Elektrolyte	338
4. Qualitative Änderung der Nahrung	338
5. Die Vitamine	339
6. Andere wichtige Organe wie Leber, Milz	339
3. Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung	340
III. Eigene Beobachtungen und Untersuchungen.	
1. Methodik.	
a) Die Gaswechselbestimmung, Bestimmung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. Fehlerquellen	341
b) Berechnung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung (mit Abb. 1)	343
c) Calorien- und Stickstoffberechnung	345
2. Untersuchungsergebnisse.	
A. Gaswechseluntersuchungen bei Fettsuchtfällen und Hypothyreosen	345
a) Der Grundumsatz (mit Tabelle 1)	345
1. Erniedrigter Grundumsatz und Fettsucht	348
2. Der erniedrigte Grundumsatz als Ausdruck einer verminderten Oxydationsenergie. Schwierigkeit der Feststellung eines Normalwertes	348
b) Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung mit Tabelle 2	352

¹ Aus der Medizinischen Universitätsklinik Münster i. W. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Krause).

	Seite
B. Die spezifisch-dynamische Wirkung bei verschiedenen anderen Erkrankungen. Vergleich mit den Fällen der Tabelle 1 und 2 (mit Tabelle 3)	359
C. Die spezifisch-dynamische Wirkung bei der Basedowschen Krankheit und den Hyperthyreosen	364
a) Ergebnisse und Vergleich mit den Befunden der Tabelle 2 und 3 (mit Tabelle 4).	364
b) Allgemeine kritische Erörterungen	370
D. Die Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung	371
a) Die Ansicht von Pollitzer und Stolz. Kurze, vorläufige Erörterungen an den Basedowfällen	371
b) Verhältnisse bei der Grundumsatzsteigerung durch Schilddrüsenpräparate	372
c) Der Einfluß der Ernährung in diesen Fällen (mit Tabelle 5)	373
d) Prozentuale und absolute Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung in diesen Fällen	375
e) Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung bei den untersuchten Basedowkranken	379
1. Prozentuale und absolute Höhe	379
2. Der Einfluß der Ernährung	382
3. Der Einfluß der Röntgenbestrahlung und der Gefäßunterbindung der Schilddrüse (mit Tabelle 6)	388
E. Untersuchungen zur Wirkung von Ephetonin, Chinin und Höhensonnen- bestrahlung auf die spezifisch-dynamische Wirkung	393
IV. Zur Theorie der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung	
Besprechung der Ergebnisse	395
V. Zusammenfassung	401

Literatur.

1. Grafe, E.: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr. In Oppenheimer, Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, 2. Aufl. 1926. Bd. 6, S. 609. Jena: Gustav Fischer.
2. — Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923.
3. Svenson: Stoffwechselfersuche an Rekonvaleszenten. Z. klin. Med. **43**, 86 (1901).
4. Le Blanc und Gmelin: Über das Verhalten des Stoffwechsels bei Typhus abdominalis. Z. exper. Med. **52**, 14 (1926).
5. Rabe: Der Einfluß des Eiweißhungers auf den Gaswechsel. Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr 40, 1098.
6. Kestner: Die Unterernährung unserer Großstadtbevölkerung. Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr 9, 235.
7. Rabe und Plaut: Zur Frage eiweißarmer Ernährung. Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 187 (1921).
8. Helmreich: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung im Kindesalter. I. Mitt. Z. exper. Med. **46**, 40 (1925).
9. Becher, H.: Die spezifisch-dynamische Wirkung einer Nahrung und ihrer einzelnen Komponenten. Z. exper. Med. **47**, 542 (1925).
10. Helmreich: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung im Kindesalter. II. Mitt. Die Fettbildung aus Zucker. Z. exper. Med. **50**, 587 (1926).
11. Seifert: Zur spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei Kindern. I. Mitt.: Physiologische Werte. Arch. Kinderheilk. **80**, 116 (1927).
12. Pollitzer und Stolz: Untersuchungen zur Pathologie des respiratorischen Stoffwechsels. I. Mitt.: Basislinien für die klinische Verwertung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkungen. Wien. Arch. inn. Med. **9**, 307 (1925).
13. Kestner: Gaswechsel bei Hypophysenerkrankungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **34. Kongr. 1922**, 338.

14. Plaut: Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht und Hypophysiserkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 285 (1922).
— Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht. II. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 266 (1923).
— Über den respiratorischen Gaswechsel bei Erkrankungen der Hypophysis. Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 42, 1413.
15. Liebeschütz - Plaut und Schadow: Über den Aminosäuregehalt des Blutes bei der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiß. Dtsch. Arch. klin. Med. **148**, 214 (1925).
16. Kestner, Liebeschütz - Plaut und Schadow: Spezifisch-dynamische Wirkung, Hypophysenvorderlappen und Fettsucht. Klin. Wschr. **1926**, Nr 36, 1646.
17. Knipping, H. W.: Hypophyse und Fettsucht. Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 1, 12.
18. Kestner, O.: Die physiologischen Grundlagen der Variationen des Stoffwechsels. Ber. 5. Tagg. Ges. Verdgskrkh. mit Einschluß d. Stoffwechselfathologie u. d. Diätetik **36**, 122 (1926).
— Liebeschütz - Plaut: Über die Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung in der Klinik. Klin. Wschr. **1925**, Nr 45, 2153.
— Schadow: Ein vereinfachter Respirationsapparat. Klin. Wschr. **1925**, Nr 32, 1548.
19. Jaquet und Svenson: Zur Kenntnis des Stoffwechsels fettüchtiger Individuen. Z. klin. Med. **41**, 37 (1900).
20. Knipping, H. W.: Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **31**, 1 (insbesondere 31) (1927).
21. Liebesny: Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. Biochem. Z. **144**, 308 (1924).
— Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophyse und therapeutisch-experimenteller Nachweis der zentralen Regulierung der Keimdrüsen beim Menschen. Klin. Wschr. **1927**, Nr 2, 52.
22. Szenes und Stecher: Die Beeinflussung des Grundumsatzes durch Röntgen- und Diathermiebehandlung der Hypophysengegend. Z. exper. Med. **48**, 126 (1926).
23. Göttsche: Gasstoffwechseluntersuchungen im Kindesalter. Die Pubertätsreaktion. Mschr. Kinderheilk. **32**, 22 (1926).
24. Lauter: Zur Genese der Fettsucht. Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 315 (1926).
25. Lublin: Zur klinischen Bedeutung der Gaswechselbestimmung. Klin. Wschr. **1926**, Nr 28, 1263.
26. Jaguttis: Ein Beitrag zur endogenen Fettleibigkeit. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 204 (1928).
27. Eckstein und Grafe: Weitere Beobachtungen über Luxuskonsumtion und ihre Entstehung. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Drüsen mit innerer Sekretion. Hoppe-Seyler' s. Z. **107**, 73 (1919).
28. Magnus - Levy: Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea, sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Kurze Mitteilung. Berl. klin. Wschr. **1895**, Nr 30, 650.
— Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Gas- und Stoffwechseluntersuchungen bei Schilddrüsenfütterung, Myxödem, Morbus Basedowii und Fettleibigkeit. Z. klin. Med. **33**, 269 (1897).
29. Porges und Pribram: Über den Einfluß verschiedenartiger Diätformen auf den Grundumsatz bei Morbus Basedowii. Wien. klin. Wschr. **1908**, 1584.
30. Undeutsch, W.: Experimentelle Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedow. Inaug.-Diss. Leipzig 1913.
31. Du Bois: E. F. Arch. int. Med. **17**, 915 (1916) (zit. nach E. Grafe, Path. Phys. des Gesamtstoff- u. Kraftwechsels 1923).
32. Bernhardt: Zur Frage der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungszufuhr bei endokrinen Erkrankungen. Z. klin. Med. **99**, 149 (1924).
33. Abelin: Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine. VI. Mitt.: Vegetatives Nervensystem und spezifisch-dynamische Wirkung. Biochem. Z. **137**, 273 (1923).
34. Niyazaki und Abelin: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. II. Mitt.: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Kohlenhydrate und der Fette. (Zugleich ein Beitrag zur Frage der Wirkungsweise der Schilddrüsenstoffe.) Biochem. Z. **149**, 10 (1924).

35. Feldberg und Schilf: Einfluß von Schilddrüsensubstanzen auf die Erregbarkeit autonomer Nerven und auf die Adrenalinwirkung. Arch. exper. Path. **124**, 94 (1927).
36. Rothschild und Jacobsohn: Die Wirkung der Schilddrüsensubstanz auf die Blutzusammensetzung. II. Mitt. Z. klin. Med. **105**, 403 (1927).
37. Cramer: Brit. J. exper. Path. **7**, 88 (1926).
38. Krayer und Sato: Schilddrüsenwirkung und autonomes Nervensystem. Arch. exper. Path. **128**, 67 (1928).
39. Liebeschütz-Plaut und Schadow: Zur Ursache der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes. II. Mitt. Die zeitliche Beziehung zwischen spezifisch-dynamischer Wirkung und Eiweißstoffwechsel. Pflügers Arch. **217**, 717 (1927).
40. Abelin und Kobori: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. V. Mitt. Über den Einfluß des Natriumphosphates auf den Gaswechsel nach Fleischaufnahme. Biochem. Z. **180**, 211 (1927).
41. Abelin: Über den Kohlenhydratphosphatstoffwechsel. Klin. Wschr. **1925**, Nr 36, 1732.
42. Bahn: Zur Frage der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 8, 315.
43. Haselhorst und Plaut: Über den Einfluß der Ernährung auf den Gasstoffwechsel in der Schwangerschaft. Klin. Wschr. **1924**, Nr 38, 1708.
44. Jahn und Strössenreuther: Die Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung von der Ernährungsweise des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 152 (1928).
45. Houda: Die Wirkung von Fleisch auf den respiratorischen Umsatz der mit Fett gefütterten Ratten. Ein Beitrag zur Physiologie der Leber (unter Leon Asher, Beiträge zur Physiologie der Drüsen). Biochem. Z. **185**, 173 (1927).
46. Abderhalden und Wertheimer: Ernährung und Zellfunktionen. V. Mitt. Das psychische Verhalten verschieden ernährter Ratten. Pflügers Arch. **216**, 396 (1927).
47. Full und Herbst: Über das Verhalten des Grundumsatzes bei verschiedener Kost. Z. exper. Med. **48**, 640 (1926).
48. Gabbe: Über die Wirkung von Arzneimitteln auf den respiratorischen Gaswechsel. Z. exper. Med. **51**, 391 (1926).
49. Zih: Die Wirkung des Thyreoideainkrets auf den Gaswechsel bei Mangel an B-Vitamin, mitgeteilt von F. Verzár. Pflügers Arch. **214**, 449 (1926).
50. v. Arvay: Die Wirkung von Überfluß an A- und B-Vitamin in der Nahrung auf den Grundumsatz und die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel, mitgeteilt von F. Verzár. Pflügers Arch. **214**, 421 (1926).
51. Elek und Molnár: Klinische Stoffwechseluntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Leberkrankheiten. I. Mitt. Z. exper. Med. **51**, 673 (1926).
52. Curschmann und Bachmann: Über den respiratorischen Stoffwechsel bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 280 (1926).
53. Stolz: Untersuchungen zur Pathologie des respiratorischen Stoffwechsels. V. Mitt.: Der Einfluß der Milz auf den Grundumsatz und auf die spezifisch-dynamische Eiweißreaktion. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 179 (1927).
54. Pollitzer und Stolz: Untersuchungen zur Pathologie des respiratorischen Stoffwechsels. II. Mitt.: Über die Einwirkung von parenteral einverleibtem Eiweiß auf den Grundumsatz, ihr Verhältnis zu der enteral eingeführten (spezifisch-dynamische Eiweißwirkung) und die Beziehungen beider Reaktionen zum Grundumsatz. Wien. Arch. inn. Med. **10**, 137 (1925).
55. Knipping, H. W.: Über die Kontrolle der Gasstoffwechseluntersuchung. Z. exper. Med. **50**, 345 (1926).
- Über die kurzfristigen Gasstoffwechseluntersuchungen. Klin. Wschr. **1926**, Nr 15, 677.
- Beitrag zur Technik der Gasstoffwechseluntersuchung. Z. physiol. Chem. **145**, 154—176 (1925).
- und Kowitz: Klinische Gasstoffwechseltechnik. Berlin: Julius Springer 1928.
56. Dürr: Über die Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung in der Klinik. Klin. Wschr. **1925**, Nr 31, 1496.
57. Bernstein, A. und H. Völker: Über die Schwankungen des Grundumsatzes. Z. exper. Med. **53**, 439 (1926).
58. Helmreich: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung im Kindesalter. I. Mitt. Z. exper. Med. **46**, 40 (1925).

59. Loewy: Stickstoffwechsel des Menschen, in Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV, Teil 9, S. 195. Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1925.
60. Bergmann, G. v. und F. Stroebe: Die Fettsucht, in Oppenheimer, Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, 2. Aufl. Bd. 7, S. 562. Jena: Gustav Fischer 1924.
61. Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, in v. Bergmann und Staehelin, Handbuch der inneren Medizin Bd. 4, Teil II, S. 1035. Berlin: Julius Springer 1927.
62. Kisch: Arbeitsstoffwechsel bei Basedow. Klin. Wschr. **1926**, Nr 16, 697.
63. Glöse: Zur Kenntnis der Kurve des Sauerstoffverbrauchs bei Muskelarbeit. Z. klin. Med. **102**, 1 (1926).
64. Oswald: Die Beziehung zwischen Schilddrüse und Nervensystem. Klin. Wschr. Nr 22, 1053.
65. Flatow: Über den Einfluß von Schilddrüsensubstanz auf die Adrenalinblutdruckwirkung der Katze. Arch. exper. Path. **127**, 245 (1927).
66. Gantenberg: Beobachtung von Umkehr der Adrenalinwirkung bei Encephalitis, Untersuchungen über Adrenalinwirkung auf den Gaswechsel und über Atropinwirkung auf den Zuckerstoffwechsel. Arch. exper. Path. **123**, 186 (1927).
67. Krause, P.: Die Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit. Strahlenther. **27**, 393 (1928).
— Handbuch der Röntgentherapie, III. Teilbd. Leipzig: Georg Thieme 1928.
68. Kruchen: Zur Röntgentherapie des Hyperthyreoidismus und des Morbus Basedowii. Fortschr. Röntgenstr. **36**, H. 1, 42 (1927).
69. Junkmann und Starckenstein: Grundlagen der Chinintherapie. Klin. Wschr. **1926**, Nr 5, 169.
70. Rubner, Benedikt, Emmes.
Rubner, M.: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Wien **1902**, 348.
Zuntz und v. Mehring: Inwiefern beeinflußt Nahrungszufuhr die tierischen Oxydationsprozesse? Pflügers Arch **32**, 173 (1883).
Speck: Physiologie des menschlichen Atmens 1892, Kap. IV.
Benedikt und Carpenter: Food Ingestion and Energy Transformations with special Reference to the Stimulating Effect of Nutrients. Publ. Carnegie Inst. **1918**, Nr 261.
Benedikt und Emmes: Amer. J. Physiol. **30**, 197 (1912). Zitiert nach E. Grafe (1).
71. Lusk und Grafe:
Lusk, G.: The specif.-dynam. action of various food factors. Medicine **1**, 311 (1922).
Grafe, E.: Beitrag zur Kenntnis der Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiß. Dtsch. Arch. klin. Med. **118**, 1 (1915). Vgl. weiter E. Grafe (1).
72. Meyerhof, Lohmann und Meyer: Über die Synthese des Kohlenhydrats im Muskel. Biochem. Z. **157**, 459 (1925).
73. Abelin und Kobori: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. VI. Mitt. Spezifisch-dynamische Wirkung und Kohlenhydratumsatz. Biochem. Z. **186**, 3 (1927).
74. Liebeschütz-Plaut und Schadow: Zur Ursache der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiß. Pflügers Arch. **214**, 537 (1926).
75. Krauß, E.: Untersuchungen über den minimalen Eiweißverbrauch des Menschen unter gesunden und krankhaften Bedingungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).
76. Lauter und Jenke: Über den Eiweißstoffwechsel bei verschiedenen Krankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 323 (1925).
77. Holfelder: Die Röntgentherapie bei chirurgischen Erkrankungen, in P. Krause, Handbuch der Röntgentherapie Bd. 2, Teil III, 2. Unterabt., S. 723. Leipzig: Werner Klinkhardt 1927.
78. Rother: Die Röntgenbehandlung der Basedowschen Krankheit, in Hans Meyer, Lehrbuch der Strahlentherapie Bd. 3, S. 323. Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1926.
79. Geelmuyden: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe und ihre Beziehungen zum Grundumsatz beim Diabetes mellitus. Erg. Physiol. **24**, 1 (1925).
80. Szegö: Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse. Fortschr. Röntgenstr. **1923**. Kongr.-Heft zit. nach Holfelder, Die Röntgentherapie auf dem Gebiet der Chirurgie in Meyer, Lehrbuch der Strahlentherapie Bd. 2. 1925.

81. Risse und Poos: Röntgenbestrahlung und vegetatives Nervensystem. *Strahlenther.* **18**, 556 (1924).
 — Über die Möglichkeit röntgenexperimenteller Verschiebung des physiologischen Inkretgleichgewichts zwischen Pankreas und Nebennieren und ihren Einfluß auf das vegetative Nervensystem. I. Mitteilung. *Arch. f. exper. Path.* **108**, 121 (1925).
 — Über die Möglichkeit einer Beeinflussung der Pankreas- und Nebenniereninkretion durch Röntgenstrahlen und ihr Einfluß auf das vegetative Nervensystem. II. Mitteilung. *Arch. f. exper. Path.* **112**, 176 (1926).
82. Bernstein, Falta, Labbé.
 Bernstein, Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von Hypophysengangtumor. *Z. exper. Med.* **1**, 105 (1914).
 — *Z. exper. Path. u. Ther.* **15** (1917).
 — und Falta: Über die Einwirkung von Adrenalin, Pituitrinum infundulare und Pituitrinum glandulare auf den respirat. Stoffwechsel. *Kongreßzbl. inn. Med.* 1912.
83. Krummacker, O.: Das Gesetz der isodynamen Vertretung und die spezifisch-dynamische Wirkung. *Erg. Physiol.* **27**, 188 (1928).
84. Bahn: Zur Frage der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 8, 315.
85. — Zur Frage der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung und ihres Verhaltens bei Muskelarbeit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 67 (1927).

I. Einleitung.

Seitdem im Laufe des letzten Jahrzehnts die Gaswechseluntersuchungen in steigendem Maße in Kliniken und Krankenhäusern Eingang gefunden haben, hat neben den Grundumsatzbestimmungen auch die Untersuchung der umsatzsteigernden Wirkung der Nahrungszufuhr das Interesse der klinischen Untersucher erweckt, für die Rubner den Begriff der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung prägte. Wenn auch die grundlegenden Arbeiten zu diesem Ernährungsproblem von den Physiologen geliefert wurden, so wurde doch auch von klinischer Seite ein beträchtliches Beobachtungsmaterial über die dynamische Nahrungswirkung bei den verschiedensten Krankheitszuständen zusammengetragen. Man erwartete, aus ihrem Verhalten Aufklärungen zur Pathogenese mancher Ernährungs- und Stoffwechselstörungen oder auch ein diagnostisches Hilfsmittel besonders bei Erkrankungen des endokrinen Systems zu gewinnen. Diese Erwartungen haben sich bisher nun in sehr beschränktem Maße erfüllt. Das große vorliegende klinische Beobachtungsmaterial ist zum Teil widersprechend, zum Teil besitzt es nur beschränkten Wert, weil wichtige Bedingungen, die die Größe des Ausschlags der spezifisch-dynamischen Wirkung bestimmen, nicht genügend berücksichtigt wurden. In einem großen Teil der untersuchten Krankheitsfälle wurde auch ein charakteristisches Verhalten gegenüber Gesunden vermißt. Wenn man dazu berücksichtigt, daß die Untersuchung der spezifisch-dynamischen Wirkung als eine Serienbestimmung im klinischen Betriebe zeitraubend und technisch mit mancherlei Fehlerquellen verknüpft ist, so leuchtet es ein, daß sie zur Zeit noch gegenüber der Grundumsatzbestimmung an praktisch-klinischer Bedeutung merklich zurücktritt.

Im folgenden soll über Bestimmungen der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung an einer größeren Krankenzahl der Medizinischen Universitätsklinik Münster i. W. berichtet und auf Grund der gewonnenen Ergebnisse zur Frage ihrer pathogenetischen oder diagnostischen Bedeutung kritisch Stellung genommen werden. Darüber hinaus soll auch eine Klärung wichtiger theoretischer

Fragen über das Wesen und Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung an Hand der klinischen Untersuchungen versucht werden.

II. Geschichtliches und Schrifttum.

1. Begriff der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung.

Die Tatsache, daß Nahrungsaufnahme den Sauerstoffverbrauch des Menschen steigere, entdeckten bereits 1789 Lavoisier und Séguin (1). Sie nahmen auch bereits an, daß die Größe dieser Steigerung von individuellen Faktoren, wie Alter, Gesundheitszustand, Arbeitsleistung usw. abhängig sei. Auf die grundlegenden Arbeiten, die nach ihnen in erster Linie von deutschen und französischen Autoren zu diesem Ernährungsproblem geliefert wurden, kann hier nicht eingegangen werden. Erst in neuerer Zeit gelang es Rubner durch seine klassischen Untersuchungen die zugrundeliegenden Vorgänge weitgehend aufzuklären. Er selbst prägte den Begriff der „spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrung“ und verstand hierunter die Steigerung der Oxydationen durch Nahrungszufuhr, zunächst durch Eiweißzufuhr, später durch Kohlenhydrat- und Fettzufuhr. Nach Rubners Untersuchungen kommt dem Eiweiß die stärkste spezifisch-dynamische Wirkung zu, eine schwächere den Kohlenhydraten und die geringste den Fetten. Es handelt sich also bei dieser Stoffwechselsteigerung, die über den physiologischen Brennwert der zugeführten Nahrungsstoffe hinausgeht, um einen Stoffwechselreiz der Nahrung auf den reagierenden Organismus, Die Größe des Ausschlages wird also abhängen:

1. von der Art und Zusammensetzung,
2. von der Menge der zugeführten Nahrung und
3. von dem Zustand des Organismus.

2. Bedingungen.

a) Ernährungszustand und Nahrungszufuhr.

Dieser Zustand des Organismus umfaßt den ganzen schwer analysierbaren Komplex von Bedingungen, der für die Inkonstanz und die schwierige Vergleichbarkeit besonders der klinisch gewonnenen Zahlen für die spezifisch-dynamische Wirkung verantwortlich ist.

Eine ausschlaggebende Rolle für die Größe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung, — um diese handelt es sich im folgenden in erster Linie — spielt der Ernährungszustand, insbesondere der Eiweißbestand des Körpers, weiterhin die Größe der Calorienzufuhr (d. h. von wesentlicher Bedeutung ist es, ob der Körper sich in einem Zustand calorischer Unter- oder Überernährung befindet), weiter der Bedarf an Aufbaustoffen im wachsenden Organismus.

Während bei der chronischen Unterernährung die Gesamtverbrennungen, also auch der Grundumsatz, bezogen auf die Einheit des Körpergewichts und der Oberfläche absinken, ein Vorgang, den Grafe (2) als Ausdruck einer zweckmäßigen Anpassung an den verminderten Zustrom von Nährmaterial zur Zelle auffaßt, wird eine solche zweckmäßige Anpassung jedoch durchaus nicht in jedem Fall bei der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungszufuhr in diesem Zustande beobachtet.

Besonders instruktiv ist hier ein Fall Svensons (3). Er fand bei einem Typhuskranken zu Beginn der Rekonvaleszenz eine abnorm hohe dynamische Stoffwechselsteigerung von 64% 2 Stunden nach Zufuhr von $\frac{1}{2}$ Liter Milch, 60 g Gries und 10 g Eucasin. Daß es sich hierbei nicht um eine Eigentümlichkeit des Rekonvaleszentenstoffwechsels nach Infektionskrankheiten handelt, schließt Grafe aus einer eigenen Untersuchung mit Koch (2) an einem hochgradig unterernährten Kranken mit stenosierendem *Ulcus pylori*. Hier wurde nach gelungener Operation im Beginn der Auffütterung eine Stoffwechselsteigerung von 67% durch eine Nahrungsaufnahme erzielt, die 16 Tage später trotz weiterer Steigerung der Nahrungszufuhr nur noch zu einer Steigerung von 16,3% führte. Grafe unterscheidet deshalb hinsichtlich der Stärke des Nahrungsreizes ein 1. und 2. Stadium der Auffütterung nach chronischer Unterernährung. Le Blanc und Gmelin (4) fanden beim Typhus abdominalis während der Fieberperiode eine hohe Steigerung des Grundumsatzes, mit Eintritt der Entfieberung einen Abfall zur Norm oder beinahe zur Norm, anschließend eine langanhaltende Steigerung in der Rekonvaleszenz mit allmählichem Übergang zu Normalwerten. Da diese regelmäßige Veränderung des Stoffwechsels bei vorausgegangener reichlicher und überreichlicher Ernährung ohne erheblichen Gewichtsverlust und bei Erhaltung eines guten Kräfte- und Allgemeinzustandes auftrat, faßten diese Autoren sie als durch die Infektion selbst bedingt auf. Die Kurvenfläche der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung war im Fieber bedeutend kleiner als in der fieberfreien Periode und Rekonvaleszenz. Während des hohen Fiebers lag die maximale Steigerung nach Probekost um 15% und sank nach 4 Stunden ab, in der Rekonvaleszenz betrug sie um 20% und erreichte ihren Ausgangspunkt erst nach 6 Stunden oder auch später. Es zeigte sich hier eine besonders von Pollitzer und Stolz untersuchte Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung. Prozentuales Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei hohem Grundumsatz und Anstieg bei fallendem Grundumsatz, worauf unten noch genauer eingegangen werden soll.

Der Einfluß gerade des Eiweißhungers auf die spezifisch-dynamische Wirkung zeigte sich nach Untersuchungen Rabes (5) bei Personen, deren Eiweißbestand unter der Kriegsernährung vermindert war (1919). Er fand bei keiner der untersuchten Personen eine Steigerung bis 30% gegen den Grundumsatz, während er nach Magnus - Levy einen Durchschnitt von 40% glaubte erwarten zu sollen. Daß unter dem Einfluß der Kriegsunterernährung tatsächlich ein ausgesprochener Eiweißhunger bestand, wies Kestner (6) 1919 an der unterernährten Hamburger Bevölkerung nach. Er fand, daß von ihr von den sehr niedrigen zugeführten Stickstoffmengen noch Stickstoff angesetzt wurde.

Daß aber auch hier die Verhältnisse durchaus nicht so gesetzmäßig einfach liegen, ergibt sich aus einer anderen Feststellung von Rabe und Plaut (7) an einem Hungernden. Hier zeigte sich im Gegensatz zu obigen Beobachtungen Rabes und Kestners, daß Stickstoffretention und ein Ausbleiben der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nicht untrennbar verbunden sind und daß auch eine Stickstoffretention gleichzeitig mit einer kräftigen dynamischen Wirkung auftreten kann. Auch hier war im Hungerzustand die dynamische Eiweißwirkung recht hoch. Da, wo sie bei der Unterernährung niedrig

war, wurde sie im allgemeinen (u. a. Plaut) als eine zweckmäßige Regulation des Körpers aufgefaßt, die es ermöglicht, Stoff zum Ansatz zu sparen.

b) Bedarf an Aufbaustoffen.

Die Verhältnisse am wachsenden Organismus sind von Helmreich (8) und Becher (9) studiert worden. Helmreich fand bei 18 Kindern im Alter von 3—15 Jahren, daß die dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr mit der Größe des Kindes stetig anstieg. Während Helmreich in dieser ersten Mitteilung eher dazu neigt, hierin den Ausdruck der mit dem Wachstum einhergehenden Änderung der Reaktionsfähigkeit zu sehen, vertritt er in einer späteren Mitteilung (10) mehr die Ansicht, daß im wachsenden Organismus der Ansatz gegenüber dem Verbrauch stärker hervortrete, und daß der für den Ansatz verwendete Teil der Nahrung ebenso wie die Erhaltungskost dynamisch wirkungslos sei. Ein Anwachsen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung mit dem Alter des Kindes bzw. mit seiner Oberfläche fand auch Seifert (11) als Bestätigung der Beobachtungen Helmreichs.

Es geht also aus allen diesen Beobachtungen hervor, daß zwar der Ernährungszustand, Calorienbedarf und Eiweißhunger einen maßgebenden Einfluß auf die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung haben, so daß diese im allgemeinen um so niedriger ist, je größer Calorien- und Eiweißbedarf sind. Es zeigt sich aber andererseits auch an den starken Ausschlägen bei einigen Hungernden und in der Rekonvaleszenz nach schweren, konsumierenden Krankheiten, daß ebenso ausschlaggebend die besonders gesteigerte Empfindlichkeit für den Nahrungsreiz in diesem Zustand des Organismus die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung in die Höhe treiben kann.

Gerade in neuerer Zeit haben eine Reihe Autoren diesen Charakter der dynamischen Nahrungswirkung als Reizvorgang ganz besonders betont, und die Rolle des Ernährungszustandes dagegen zurücktreten lassen.

c) Individuelle Reaktionsfähigkeit.

1. Inkretsystem. Hypophyse und Keimdrüsen.

So setzen Pollitzer und Stolz (12) die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung einem pharmakodynamischen Effekt gleich. Sie sehen in ihr nicht eine Funktion des Ernährungszustandes im größeren Sinne, sondern halten sie in erster Linie für bedingt durch die Individualität des betreffenden Organismus. Es handelt sich also hierbei um die Rolle, die das gesamte Inkretsystem und das vegetative Nervensystem, damit auch das chemisch-physikalische Milieu bei der dynamischen Wirkung spielen.

Während über Abhängigkeit des Grundumsatzes von der innersekretorischen Drüsentätigkeit, wenigstens was die Rolle der Schilddrüse anlangt, einigermaßen Übereinstimmung herrscht, gehen die Meinungen hinsichtlich des Einflusses der verschiedenen Blutdrüsen auf die spezifisch-dynamische Wirkung noch in vieler Hinsicht auseinander.

Von Kestner (13, 18) und seinen Mitarbeitern Plaut (14, 18), Schadow (15, 16), Knipping (17) wurde die Ansicht vertreten, daß die Hypophyse ein wichtiger Regulator der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung sei. Ihre Untersuchungen gingen aus von der Annahme, daß eine Herabsetzung der

Verbrennungssteigerung nach Nahrungsaufnahme eine wesentliche Teilursache für die Entstehung der Fettsucht sein könne, eine Annahme, die bereits 1900 Jaquet und Svenson (19) auf Grund ihrer Untersuchungen an drei Fettsüchtigen vertreten hatten, bei denen sie eine bedeutend geringere und kürzer dauernde Verbrennungssteigerung nach Nahrungsaufnahme fanden als bei Normalen. Plaut kam auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Feststellung, daß bei der thyreogenen Fettsucht der Grundumsatz herabgesetzt, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung dagegen normal sei, während bei der hypophysären Fettsucht der Grundumsatz normal und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung erniedrigt sei. Klinisch ließe sich also durch die Gasstoffwechseluntersuchung die Differentialdiagnose dieser beiden Fettsuchtsformen stellen. Kestner und seine Mitarbeiter nahmen an, daß das Inkret des Hypophysenvorderlappens die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bestimme und sie wiesen nach 14tägiger Verfütterung eines Vorderlappenpräparates (Präphyson) eine Steigerung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nach, während die Hinterlappenpräparate ohne Einfluß blieben. Weiter zeigte Knipping (20) im Tierexperiment, daß die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nach Herausnahme der Hypophyse fehlt, und daß sie durch Zufuhr von Präphyson wieder hervorgerufen werden kann. Die klinische Bestätigung ihrer Untersuchungen entnahmen sie unter anderem aus der Feststellung einer herabgesetzten spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung in 33 von 41 Fällen von echter *Dystrophia adiposo-genitalis*. Auch Liebesny (21) fand bei Hypophysenerkrankungen und bei Fettsucht endokriner, hauptsächlich hypophysärer Genese eine Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. Bemerkenswert sind seine Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophyse, wie sie in Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung zum Ausdruck kommen. Er fand bei Störungen der Keimdrüsenfunktion (kastrierte Frauen und Männer) neben einem niedrigen Grundumsatz meist eine hohe spezifisch-dynamische Eiweißwirkung und erklärt die letztere als Folge einer Hyperfunktion der Hypophyse nach Wegfall der von den Keimdrüsen ausgehenden hemmenden Wirkung. Mit der Anregung der Keimdrüsenfunktion z. B. durch Hyperämisierung durch Diathermiebehandlung der Hoden sei ein Ansteigen des Grundumsatzes und parallelgehend mit der angenommenen Steigerung der hormonalen Hodenfunktion ein Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zu beobachten gewesen. Andererseits führte eine Diathermiebehandlung der Hypophysengegend bei Keimdrüsenstörungen zu einem Anstieg des Grundumsatzes und der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung gleichzeitig mit einem Schwinden der Ausfallerscheinungen von seiten der Genitalorgane. Ob die Anregung der Keimdrüsenfunktion von der Hypophyse selbst oder von anderen Hirnteilen bzw. Zentren ausgehe, blieb dahingestellt. Ähnlich fanden Szenes und Stecher (22) unter 54 Fällen, 1—7 Jahre nach eingetretener Menopause, die teils nach Röntgenkastration, teils nach operativer Kastration, teils nach natürlichem Klimakterium eingetreten war, 30mal den Grundumsatz erniedrigt, 8mal erhöht und 16mal normal. Ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Ausfallerscheinungen und der Höhe des Grundumsatzes war nicht festzustellen. Röntgenbestrahlung oder Diathermiebehandlung der Hypophysengegend führte in den Fällen mit stark erniedrigtem Grundumsatz zu einer regulatorischen Annäherung an normale Werte. In einem

Teil mit wenig verändertem Umsatz trat eine Verminderung, in einem kleinen Teil gar keine Beeinflussung auf. Bestimmungen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung wurden nicht durchgeführt.

Den Einfluß der Pubertätszeit auf Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung hat Göttsche (23) untersucht. Er stellt eine sog. Pubertätsreaktion fest und versteht hierunter die Tatsache, daß während der Pubertät der Grundumsatz erhöht und die spezifisch-dynamische Wirkung erniedrigt sei.

Die Anschauungen Kestners und seiner Mitarbeiter über die Bedeutung der spezifisch-dynamischen Wirkung für die Genese der Fettsucht, insbesondere ihre differentialdiagnostische Bedeutung sind von klinischer Seite in ihrer Verallgemeinerung angefochten worden. So kommt Lauter (24) auf Grund seiner Feststellungen an einem großen Untersuchungsmaterial zu dem Schluß, daß die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung schon beim Normalen in weiten Grenzen schwanke, daß man von einer Verminderung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung eigentlich nur sprechen könne, wenn sie überhaupt nicht nachzuweisen sei, daß eine Verminderung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei ganz bestimmten Formen der Fettsucht nicht gefunden werden konnte, und daß sich die Entstehung der endogenen Fettsucht nicht von einer Verminderung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung ableiten lasse. Auch Lublin (25) kommt auf Grund eigener Untersuchungen und einer Kritik der Plautschen Befunde zu der Ansicht, daß der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei der Fettsucht ein differentialdiagnostischer Wert nicht beigemessen werden könne. Auch Liebesny kann sich der Plautschen Theorie, daß die Störung im Ablauf der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung auf eine primäre Erkrankung der Hypophyse zurückzuführen sei, nicht anschließen.

Neuerdings findet auch Jaguttis (26) bei 11 untersuchten Fettsuchtfällen kein gesetzmäßiges Verhalten zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung, das für bestimmte Formen der Fettsucht typisch wäre.

Soviel scheint jedenfalls festzustehen, hierfür sprechen auch die experimentellen Ergebnisse Knippings, daß wahrscheinlich vom Hypophysen-zwischenhirnsystem aus eine Regulation der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung stattfindet und daß tatsächlich in manchen Fällen von Hypophysenerkrankungen eine Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung stattfindet. Eine differentialdiagnostische Bedeutung jedoch kann zur Zeit bei der Vieldeutigkeit der verschiedenen Beobachtungen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung noch nicht zuerkannt werden. Auch zur Feststellung einer eindeutigen Einwirkung der Keimdrüsen reichen die vorliegenden Befunde noch nicht aus.

Die Schilddrüse.

Noch weniger geklärt ist die Rolle der Schilddrüse beim Zustandekommen der dynamischen Wirkung. Nach Untersuchungen von Eckstein und Grafe (27) führt Entfernung der Schilddrüse bei Hunden zu einer Einschränkung der Fähigkeit zur Luxuskonsumption und zu einem Absinken der spezifisch-dynamischen Steigerung nach Nahrungszufuhr bei gleichzeitiger Gewichtszunahme.

Besonderes Interesse gewinnen unter diesem Gesichtspunkt Bestimmungen der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung bei den verschiedenen Erkrankungen

der Schilddrüse. Die Ergebnisse der Beobachtungen über die dynamische Nahrungswirkung an Basedowkranken gehen zum Teil auseinander.

Magnus-Levy (28) sah in einem Fall keine Abweichung von der Norm. Porges und Pribram (29) fanden nach reichlicher Eiweißzufuhr sehr hohe Zahlen. Auch Undeutsch (30) beobachtete bei Basedowkranken größere Steigerungen als bei normalen Vergleichspersonen. Im Gegensatz hierzu waren bei den Versuchen von Du Bois (31) die Steigerungen nach Nahrungszufuhr nicht größer als bei Gesunden. Grafe (2) meint jedoch bei einer Beziehung der Calorienmehrproduktion auf die Calorienzufuhr der Nahrung sei auch in den Versuchen von Du Bois eine Steigerung gegenüber der Norm vorhanden.

Bernhardt (32) fand bei vier Basedowkranken Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, die fast ganz ins Gebiet des Normalen fielen. Zwei Patienten in ziemlich reduziertem Ernährungszustand zeigten etwas niedrigere Werte. Bei 5 Myxödemkranken waren Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung erniedrigt. In zwei Fällen zeigte sich bemerkenswerterweise unter der Thyreoidinkur sowohl ein Anstieg des Grundumsatzes als auch der spezifisch-dynamischen Wirkung. Bei mehreren Fällen von Dystrophia adiposo-genitalis war der Grundumsatz normal, die spezifisch-dynamische Wirkung gering. Bernhardt schließt ebenfalls aus seinen Befunden, daß die niedrige spezifisch-dynamische Wirkung keineswegs als Unterscheidungsmerkmal zwischen thyreogenen und hypophysären Erkrankungen dienen könne. Plaut (14) fand in 4 Fällen von Basedowscher Krankheit den Grundumsatz erhöht, in einem normal. Bei diesem Fall war auch die Steigerung nach Nahrungsaufnahme normal, bei den anderen dagegen war sie herabgesetzt. Diese Herabsetzung führt Plaut als sekundäre auf den schlechten Ernährungszustand zurück. Leider fehlen in der zugehörigen Übersichtstabelle Angaben über Körpergewicht und Größe. Nach Plautes Ansicht wirkt Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten auf die spezifisch-dynamische Wirkung steigernd oder gar nicht ein. Aus derselben Arbeit mag noch das Ergebnis bei einem Fall von hypophysärer Kachexie erwähnt werden. Hierbei zeigten sich Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung herabgesetzt. Auch in diesem Falle wäre der Einwand naheliegend, daß allein der stark herabgesetzte Ernährungszustand für die niedrige dynamische Wirkung verantwortlich sei, und daß ein primärer Einfluß der Hypophyse hieraus noch nicht notwendig gefolgert werden müsse. Jaquet und Svenson (19) beobachteten bei einem ihrer Fettsüchtigen nach Thyreoidabehandlung, ohne daß eine Grundumsatzsteigerung vorhanden war, eine mehrere Stunden anhaltende Zunahme des O₂-Verbrauchs während der Verdauungsperiode. Besonders bemerkenswert ist hierbei die Feststellung, daß der Patient in der 10tägigen Versuchsperiode täglich 500 Calorien aus seinem eigenen Körperbestand zu decken hatte.

Jaquet und Svenson nahmen hierbei Einschmelzung von Körperfett an (täglich 53 g). Es würde sich also in diesem Falle um eine Steigerung der dynamischen Nahrungswirkung unter Thyreoidindarreicherung bei gleichzeitiger unzureichender Calorienzufuhr gehandelt haben. Bei den anderen untersuchten Fällen trat keine Steigerung der dynamischen Wirkung unter Thyreoidin ein.

2. Das vegetative Nervensystem.

Ein großes Untersuchungsmaterial liegt vor über die Rolle des vegetativen Nervensystems beim Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung. Insbesondere wurde von Abelin (33) und seinen Mitarbeitern der Einfluß des Thyreoidins- bzw. Thyroxins unter dem Gesichtspunkt der Erregbarkeitssteigerung des vegetativen Nervensystems durch diese Stoffe studiert. Abelin fand an Ratten nach Thyreoidaverfütterung einen Anstieg der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiß. Dieselbe Wirkung hatten andere vegetativ erregende Mittel wie Adrenalin, Tyramin, Phenyläthylamin. Es läßt sich gegen die Versuche der Einwand machen, daß sie an kleinen Tieren wie Ratten gemacht sind, die sich für Gaswechselversuche, worauf auch Knipping hinweist, wenig eignen. Dies um so mehr, als auch Abelin selbst erwähnt, daß die Tiere nach Vorbehandlung mit Schilddrüse und Adrenalin die erhöhte Außentemperatur schlechter vertrugen und sogar dyspnoische Erscheinungen bekamen. Es lassen sich deshalb diese Erscheinungen wohl nicht mit Sicherheit als eine mögliche Fehlersquelle ausschließen.

Nach Miyazaki und Abelin (34) soll nach Vorbehandlung mit Schilddrüse auch die spezifisch-dynamische Wirkung von Rohr- und Traubenzucker um 100% gesteigert sein. In diesem Zusammenhang muß auch darauf hingewiesen werden, daß auch die Frage, ob unter Thyreoidin überhaupt eine sicher nachweisbare Erregbarkeitssteigerung des vegetativen Nervensystems eintritt, offenbar noch strittig ist.

Feldberg und Schilf (35) fanden, daß im akuten Experiment Thyroxin nicht sensibilisierte:

1. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins,
2. die blutdrucksenkende Wirkung der Vagusreizung,
3. die pupillenerweiternde Wirkung der Halssympathicusreizung.

Ob beim chronischen Versuche sowie beim Basedowkranken eine Sensibilisation stattfindet, lassen die Autoren unentschieden.

Rothschild und Jacobson (36) schließen aus dem Anstieg des Blutholesterinspiegels, dem Calciumanstieg und Kaliumabfall, sowie dem Abfall des Gesamtphosphors nach Schilddrüsenverabreichung auf einen Sympathicuseffekt und weisen auf die allgemeine Annahme hin, daß die thyreotoxischen Erscheinungen an Kranken meist mit einem erhöhten Sympathicotonus einhergehen. Andererseits soll nach Untersuchungen derselben Autoren (36) unter Ergotamin beim Basedowkranken ein Vaguseffekt vorherrschen: nämlich Senkung des Blutzuckers, des Cholesterinspiegels, des Calciumspiegels, Anstieg des Kaliums und Rest-N. Nach Cramer (37) soll unter Schilddrüsenverfütterung eine vermehrte Adrenalinsekretion aus den Nebennieren stattfinden. Oswald (64) wies eine Sensibilisierung des autonom-visceralen Nervensystems und zwar sowohl des sympathischen als auch des parasympathischen, durch das eiweißhaltige Thyreoglobulin oder Schilddrüsenpreßsaff nach. Mit Thyroxin fand er keine Sensibilisierung. Neuerdings bestätigt Flatow (65), ein Mitarbeiter Schilfs, die Beobachtungen Oswalds. Er fand auch eine ähnliche Wirkung wie von Schilddrüsensubstanz durch gekochte Milch. Zu ablehnender Stellungnahme hinsichtlich des Thyroxins kommen Krayer und Sato (38). Sie finden überhaupt keine sicher nachweisbare Sensibilisierung des vegetativen Nervensystems durch Thyroxin.

Bei vasomotorisch-trophischen Neurosen fand Liebesny (21) eine Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung als Folge einer veränderten vegetativen Erregbarkeit.

Die Bedeutung der peripheren vegetativen Nervenbahnen geht auch aus den Versuchen von Ashers Schüler Nakayama (1) hervor. Er fand nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung den Grundumsatz zwar unverändert, die Steigerung nach Fleisch- und Rohrzuckeraufnahme jedoch verstärkt. Es handelt sich hierbei wohl um eine Beeinflussung des Stoffwechsels durch veränderte Leberfunktion. Besonders stark zeigte sich der dynamische Nahrungsreiz nach Aufhebung der chemischen Wärmeregulation durch Halsmarkdurchschneidung in den Versuchen von Freund und Grafe (1). Nach Liebeschütz-Plaut und Schadow (39) soll die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nach Durchschneidung aller Nerven zum Dünndarm fortbestehen.

3. Elektrolyte.

Mit dem Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die dynamische Wirkung ist eng verknüpft die Einwirkung von Elektrolyten. Abelin (41) studierte die Wirkung der Phosphate und fand die dynamische Wirkung der Kohlenhydrate bei gleichzeitiger Phosphatfütterung herabgesetzt und den Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Kohlenhydratphosphatfütterung geringer als nach reiner Kohlenhydratzufuhr. Ganz ähnlich fiel auch in seinen Untersuchungen mit Kobori (40) die dynamische Wirkung des Fleisches geringer aus, wenn mit dem Fleisch gleichzeitig Alkaliphosphat verfüttert wurde.

Bahn (42) injizierte 4 Patienten kurz vor Einnahme der Eiweißprobekost 10 ccm 10% CaCl_2 intravenös und stellte bei unverändertem Grundumsatz eine Verminderung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung fest. Drei andere Fälle verhielten sich entgegengesetzt. Sie zeigten einen herabgesetzten Grundumsatz und eine Vermehrung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nach Höhe und Dauer. Die Tonuslage des vegetativen Nervensystems ist also offenbar von wesentlicher Bedeutung für die Höhe des Ausschlages.

4. Qualitative Änderung der Nahrung.

Auch die Wirkung der sog. Umstimmung des Organismus durch qualitative Änderungen der Nahrungszusammensetzung gehört hierher. Haselhorst und Plaut (43) fanden bei Schwangeren die spezifisch-dynamische Wirkung nach eiweiß- und fettarmer Kost herabgesetzt, nach reichlicher Eiweißzufuhr erhöht. In jüngsten Untersuchungen fanden Jahn und Strössenreuther (44) eine ziemliche Konstanz der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei gleichbleibender Ernährung, dagegen zeigte sich mit wachsender Eiweißzufuhr der vorangegangenen Ernährung ein Anstieg der spezifisch-dynamischen Wirkung in den ersten Stunden nach Aufnahme der Probekost. Sie führen diese Tatsache auf eine Beeinflussung des Erregbarkeitszustandes im Organismus durch die Eiweißzufuhr zurück.

Es handelt sich hierbei wohl auch um eine nach Rubner sog. sekundäre spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. Diese tritt nach Rubner zu der primären spezifisch-dynamischen Wärmebildung bei länger dauernder Überernährung

mit Eiweiß hinzu und dauert so lange, bis der Eiweißansatz zum Stillstand gekommen ist.

Houda (45) sah den Grundumsatz von Ratten nach einseitiger Speckfütterung erniedrigt gegenüber dem Grundumsatz bei gemischter Kost. Die spezifisch-dynamische Wirkung von Fleisch war bei einseitiger Speckkost verschwunden oder stark herabgesetzt. Abderhalden und Wertheimer (46) beobachteten bei Ratten, die längere Zeit eiweißreich und kohlenhydratearm ernährt wurden, deutliche Änderungen des psychomotorischen Verhaltens, nämlich vermehrte spontane Beweglichkeit, Schreckhaftigkeit und Bissigkeit, vermehrte Resistenz gegen Alkohol. Fleischkost erhöhte merklich die Steigerung des Gaswechsels durch Thyroxin. Die Wirkung der Fetternährung war geringer, am geringsten die der Kohlenhydratfütterung, auch Full und Herbst (47) beobachteten nach reiner Fleischkost eine Grundumsatzsteigerung gegenüber gemischter Kost von 3—4,5%.

Die umstimmende Wirkung der Fleischfütterung erhellt aus der Feststellung Gabbes (48), daß die Resistenz seiner Versuchstiere gegen Insulin erheblich zunahm, und daß Fleischfütterung auch zu einer Sensibilisierung für Glykokoll führte.

5. Die Vitamine.

Schließlich sei die Bedeutung der Vitamine für den Gaswechsel hier noch kurz erwähnt.

Nach Zih (49) entfaltete Fütterung mit Thyreoideatabletten bei B-Vitaminfrei ernährten Tieren eine um so stärkere Wirkung, je mehr die Avitaminose vorgeschritten war, und zwar bis zum Vierfachen wie beim normalen Tier.

Instruktiv sind die Untersuchungen v. Arvays (50). Vitamin-B-frei ernährte Ratten zeigten eine fortlaufende Abnahme des Grundumsatzes. Große Überschüsse an Vitamin-B waren ohne Einfluß auf den Grundumsatz. Vitamin-B steigerte weder bei vitaminreich, noch -arm, noch -frei ernährten Tieren die spezifisch-dynamische Wirkung. Dagegen verursachte Vitamin-A als Lebertran gereicht bei vitaminarm und vitaminfrei ernährten Ratten eine starke Steigerung der spezifisch-dynamischen Wirkung. Lebertran führt also sowohl zu einer Steigerung des Grundumsatzes als auch besonders bei vitaminarm ernährten Tieren zu einer sehr ausgesprochenen Steigerung der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsmittel.

6. Andere wichtige Organe wie Leber, Milz.

Bei der Bedeutung der Leber für den Eiweißstoffwechsel war es naheliegend, auch die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei verschiedenen Lebererkrankungen zu untersuchen.

Nach Elek und Molnar (51) soll kein Unterschied zwischen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei Leberkranken und Gesunden bestehen. Auffallend ist die Feststellung dieser Autoren, daß nach N-Entziehung der Nüchternumsatz absinke und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ansteige. Hierbei verhielten sich Lebergesunde ebenso wie Leberkranke, mit Ausnahme der Fälle mit schwerster Parenchymschädigung. Durch Opium ließ sich Nüchternumsatz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung herunterdrücken. Uncharakteristische Verhältnisse der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung ergaben sich

Curschmann und Bachmann (52) bei Fällen von perniziöser Anämie. Der Grundumsatz war in 7 Fällen mit Remissionen normal, in 3 progredienten Fällen von 4 war er deutlich erhöht. Nach Stolz (53) soll beim Icterus haemolyticus wie auch bei der Lymphogranulomatose der Grundumsatz gesteigert und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung negativ sein, bzw. noch im Bereich der Fehlergrenzen liegen. Bei myeloischer und lymphatischer Leukämie ist nach demselben Autor der Grundumsatz nur bei hohen Leukocytenzahlen gesteigert. Doch sind in diesem Fall die spezifisch-dynamischen Eiweißreaktionen trotz des erhöhten Grundumsatzes erhalten geblieben. Stolz (53) hat auch Beobachtungen über den Einfluß der Milz auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung gesammelt. Er fand in den ersten Wochen nach der Entmilzung den Grundumsatz erhöht, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung negativ. Vom dritten Monat an war bei hohem Grundumsatz die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung deutlich positiv, in der Folgezeit stieg sie weiter an und erreichte nach 1 Jahr ganz exzessive Werte. Nach 1 $\frac{1}{2}$ Jahren bestand derselbe Zustand. Nach 2 Jahren war die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung noch hoch bei bereits wieder normalem Grundumsatz. Drei Jahre nach der Splenektomie entsprachen Grundumsatz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung der Norm.

3. Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung.

Stolz und seinen Mitarbeiter Pollitzer (54) beschäftigte bei ihren Untersuchungen ganz besonders die wichtige Frage nach der Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung, d. h. die Frage: Wird die Höhe der spezifisch-dynamischen Wirkung gesetzmäßig durch die Höhe des Grundumsatzes bestimmt?

Pollitzer und Stolz nehmen eine solche gesetzmäßige Beziehung für die prozentuale Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung an und bezeichnen sie als eine mathematische Funktion des Grundumsatzes, d. h. sie sinke zwangsläufig mit dessen Anstieg prozentisch ab und steige mit seinem Fallen prozentisch an. Bahn berichtet über dieses Verhalten der dynamischen Wirkung zum Grundumsatz nach Thyreoidinbehandlung und bestätigt die Beobachtungen von Pollitzer und Stolz.

Mit der Bezeichnung dieser Beziehung als „proteino-dynamischen Gesetzes“ ist wenig gewonnen, aber viel behauptet, wenn man die Fälle übersieht, an denen diese Relation aufgehoben sein soll. Pollitzer und Stolz rechnen hierzu den Zustand nach Entmilzung, die lymphatische und myeloische Leukemie, eine Reihe von Basedowfällen ohne Schilddrüsenvergrößerung und die progrediente Jodvergiftung. Beide Autoren suchen in dieser Beziehung auch die Erklärung für das Verhalten einer Reihe von Basedowfällen, bei denen im Gegensatz zu den Angaben der Literatur (v. Noorden, Porges und Pribram) die spezifisch-dynamische Nahrungsreaktion negativ gefunden wurden. Diese Beziehung besteht nach Pollitzer und Stolz in analoger Weise auch bei der parenteralen Eiweißreaktion. Sie zogen diese zum Vergleich in ihren Untersuchungen heran und verstehen darunter die Stoffwechselsteigerung nach parenteraler Eiweißzufuhr (5 ccm Kaseosan), ohne daß Fieber auftrat. Die absolute Höhe der Eiweißwirkung dagegen ist nach ihrer Ansicht

ein ebenso konstanter, für das betreffende Individuum kennzeichnender Wert wie der Grundumsatz, ein Kennzeichen seiner körperlichen Individualität.

Bevor die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen mitgeteilt und erörtert werden, sollen eine kurze Darstellung der angewandten Methodik und einige kritische Bemerkungen zur Bestimmung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung überhaupt vorausgeschickt werden.

III. Eigene Beobachtungen und Untersuchungen.

1. Methodik.

a) Die Gaswechselbestimmung, Bestimmung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung, Fehlerquellen.

Sämtliche Gaswechseluntersuchungen wurden mit dem Knippingschen Apparat ausgeführt, der sich uns bei nunmehr etwa 2500 Einzeluntersuchungen voll und ganz bewährt hat. Bezüglich seines technisch-wissenschaftlichen Prinzips und seiner Einrichtung im einzelnen muß auf die ausführlichen Arbeiten Knippings (55) verwiesen werden. Daß er sich auch anderen Untersuchern bewährt hat, geht daraus hervor, daß in den letzten Jahren aus verschiedenen Kliniken über Gaswechselversuche mit dem Knippingschen Apparat Arbeiten erschienen sind, so von Jaguttis - Königsberg (26), Curschmann und Bachmann - Rostock (52), Jahn und Strößenreuther - München (44). Eine rein praktisch empirische Bestätigung seiner Brauchbarkeit möchte ich auch daraus ableiten, daß die bei zahlreichen Stoffwechselgesunden unserer Klinik ermittelten Werte für den Grundumsatz eine volle Übereinstimmung mit den heute allgemein anerkannten Harris - Benediktschen Standardzahlen ergaben.

Der Apparat besitzt u. a. den Vorzug, daß man außer dem verbrauchten Sauerstoff auch die ausgeschiedene CO_2 und damit für jeden Einzelversuch den R.Q. mitbestimmen kann. Einmal fällt hierdurch die sonst notwendige Fixierung des R.Q. durch eine bestimmte Kost fort (Krogshcher Apparat) und zweitens läßt sich aus der guten oder weniger guten Übereinstimmung der R.Q. zweier Einzelversuche sehr zweckmäßig auf die Brauchbarkeit des Einzelversuchs schließen. Die gerade bei kurzfristigen Gaswechseluntersuchungen notwendige Kontrolle der Atemtechnik wird durch die Aufzeichnung der Atemkurve auf einem Kymographion gewährleistet. Die in den untenstehenden Tabellen angeführten Sauerstoffzahlen geben die auf 0°C und 760 mm Hg-Druck reduzierten Gasvolumina wieder.

Als Normalzahl für den Ruhenüchternumsatz, als Sollgrundumsatz bezeichnet, wurde die in den Harris - Benediktschen Tabellen für das entsprechende Geschlecht, Alter, Körperlänge und -gewicht verzeichnete Zahl angenommen und der aus dem gefundenen O_2 -Verbrauch in einem Zehnminutenversuch errechnete 24 Stunden Ruhenüchternumsatz prozentual mit der Harris-Benediktschen Zahl verglichen. Eine Streuung von $\pm 10\%$ wird hierbei allgemein als physiologisch angenommen, d. h. als pathologisch sind erst Steigerungen oder Senkungen des Grundumsatzes von mehr als 10% anzusprechen.

Zur Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung wurde nach dem Vorschlag von Plaut und Liebesny 200 g leicht überbratenes fein gewiegttes Beefsteak mit 40 g Butter und 80 g Weißbrot verabreicht und 1, 2

und 3, eventuell auch mehr Stunden, nachdem die Mahlzeit verzehrt war, eine Gaswechselbestimmung gemacht. Dann wurde aus dem gefundenen Sauerstoffverbrauch des 10 Minutenversuchs der Grundumsatz für 24 Stunden berechnet und die Steigerung in Prozenten des vorher festgestellten Ruhenüchternumsatzes für 24 Stunden ausgedrückt.

An dieser Stelle sind einige grundlegende Erörterungen vorauszuschicken. Zunächst ist zu beachten, daß mit der oben angegebenen Standardmahlzeit streng genommen nicht die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, sondern eine Resultante aus Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettwirkung festgestellt wird. Allerdings ist die dynamische Wirkung des Fettes so gering, daß sie vernachlässigt werden kann und auch die dynamische Wirkung der Kohlenhydrate (in 80 g Weißbrot etwa 44 g) fällt innerhalb der Breite, in der Schlüsse aus einer Erhöhung oder Erniedrigung der spezifisch-dynamischen Wirkung erst gezogen werden können, kaum ins Gewicht. Dagegen befördert nach Plaut die Zugabe von Kohlenhydraten und Fett zur Fleischkost die regelrechte Entleerung des Magens, und aus eigener Erfahrung kann ich hinzufügen, daß sehr viele Basedowkranke — auf diese erstreckte sich eine große Reihe der unten folgenden Untersuchungen — eine reine Fleischkost nur mit Mühe, manchmal nur mit Widerwillen bewältigen konnten. Die Zugabe von Brot erleichterte ihnen jedenfalls das Verzehren des Beefsteaks. Weiter kommt hinzu, daß es in erster Linie darauf ankam, unter stets möglichst gleichen Versuchsbedingungen Vergleichswerte mit normalen Fällen bzw. mit Stoffwechselgesunden festzustellen. Damit läßt sich gegen einen letzten wichtigen Einwand Stellung nehmen. Besonders Grafe (1) betont, daß die kurzfristigen Gaswechseluntersuchungen für die Feststellung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung nur einen geringen Wert haben, weil sie nur Stichprobenversuche in mehr oder weniger großen Abständen seien. Es ist klar, daß sich die gesamte, durch die Nahrungszufuhr verursachte Calorienmehrproduktion, also die absolute Größe der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, exakt nur in den langfristigen Versuchen im großen Kastenapparat feststellen läßt. Nur die in solchen langfristigen Versuchen gewonnenen Zahlen lassen sich streng genommen mit dem Caloriengehalt der zugeführten Probekost prozentual in Beziehung setzen, wie es von vielen Autoren durchgeführt wurde. Bei den Bestimmungen der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung durch kurzfristige Stichprobenversuche kommt deshalb nur die übliche Beziehung auf den Grundumsatz in Frage. Wenn man die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung als einen Reaktionsablauf auf den Nahrungsreiz bei verschiedenen Erkrankungen bzw. Stoffwechselstörungen studieren will, so haben auch die Stichprobenversuche, die überhaupt erst Untersuchungen an einer größeren Krankenzahl ermöglichen, zweifellos ihren Wert. Sicher berechtigt ist die Forderung von Biedl, Knipping und Dürr (56), die Stichprobenversuche über eine möglichst große Zeitperiode, z. B. bis mindestens 6 Stunden fortzusetzen. Praktisch jedoch lassen sich hiergegen vom Standpunkt des klinischen Untersuchers mancherlei Bedenken geltend machen.

Selbst wenn man, wie es notwendig ist, voraussetzt, daß der Kranke, wenn eine Bestimmung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung bei ihm vorgenommen werden soll, bereits in die Technik des Versuchs eingeübt ist und bereits in vorhergehenden Untersuchungen ein verlässlicher Wert für den Grundumsatz ermittelt ist, so beansprucht im allgemeinen eine Bestimmung der

spezifisch-dynamischen Wirkung, wenn man sie bis 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ausdehnt, einen Nüchternzustand und eine absolute Ruhelage von mindestens 5 Stunden. Denn eine Stunde soll der Kranke überhaupt vor jeder Umsatzbestimmung schon nüchtern liegen, 2 vorauszuschickende Grundumsatzbestimmungen mit Pause beanspruchen leicht eine weitere Stunde. Eine halbe Stunde brauchen viele Patienten, besonders Basedowkranke, nach meinen Erfahrungen zum Verzehren der Probekost, und über weitere mindestens 3 Stunden soll die Umsatzsteigerung verfolgt werden.

Besonders leicht erregbare Kranke pflegen bei so langer Versuchsdauer zu ermüden. Man bedenke, daß die ganze Muskulatur möglichst entspannt sein soll, und daß auch Änderungen der Körperlage tunlichst vermieden werden müssen. Bei Basedowkranken ist ein Einhalten dieser Versuchsbedingungen keineswegs leicht, und ich habe es in letzter Zeit immer wieder erlebt, daß die Patienten schon bei der dritten Stunde nach der Mahlzeit anfangen, ungeduldig und unruhig zu werden. Bei Frauen tritt nicht selten, selbst wenn vor der Untersuchung die Harnblase entleert wurde, lästiger Harndrang hinzu. Damit hat bereits eine Fortsetzung der Untersuchung keinen Wert mehr, da die gewonnenen Zahlen wegen der Unruhe und Erregung des Patienten über die wahre dynamische Wirkung hinaus zu hoch ausfallen. Welchen Einfluß solche äußeren Begleitumstände auf das Ergebnis von Gaswechseluntersuchungen haben, ist zur Genüge bekannt. Bornstein und Völker (57) haben in letzter Zeit nochmals nachdrücklich darauf hingewiesen. Ich selbst habe mich oft davon überzeugen können, wie schon die Anwesenheit einer dritten Person außer dem Untersuchenden und dem Untersucher, eine leise geführte Unterhaltung, auf die der Kranke aufmerksam ist, vor allem ein unvermittelter, womöglich geräuschvoller Eintritt anderer Personen ins Zimmer das Resultat im Sinne einer Erhöhung des wahren Umsatzwertes verfälscht. Ja es fand sich auch, daß nach einer Verlegung des Untersuchungsraumes aus einer Krankenabteilung in ein vollkommen ruhiges, unbewohntes Dachgeschoß — zu dem die Patienten durch Aufzug hinaufgebracht wurden — die Grundumsatzwerte etwas niedriger lagen als vorher. Eine Fehlerquelle am Apparat ließ sich mit Sicherheit aus wiederholten Kontrollen ausschließen.

In den unten angeführten Untersuchungen wurde der Umsatz im allgemeinen bis zur dritten Stunde nach beendeter Nahrungsaufnahme verfolgt, und ein Vergleich des so gefundenen Reaktionsablaufs bei den verschiedenen untersuchten Krankheitsfällen versucht.

b) Berechnung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung.

Wie bereits oben angedeutet, hat eine Beziehung der dynamischen Wirkung auf die mit der Probekost zugeführte Calorienmenge keinen Sinn, wenn man nicht den reellen Wert der dynamischen Calorienmehrproduktion während ihres ganzen Ablaufs bestimmt. Es wurde deshalb, wie meist üblich, die dynamische Wirkung durch die prozentuale Steigerung des auf 24 Stunden berechneten Grundumsatzes ausgedrückt, eine Methode, wie sie u. a. auch Knipping und Kowitz anwenden.

Will man die Größe der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung bei mehreren Kranken untereinander vergleichen, so muß man bei dieser Methode

der Stichprobenversuche immer Serien von Zahlen vergleichen. Ein solcher Vergleich ist umständlich und wenig übersichtlich. Es erscheint deshalb zunächst aus reinen Zweckmäßigkeitsgründen angebracht, einfache Vergleichszahlen für eine jede Versuchsserie zu gewinnen. Ich habe daher in Anlehnung an ein Verfahren von Helmreich (58) noch eine zweite Art der Berechnung in den unten aufgeführten Tabellen neben der üblichen vorgenommen, nämlich eine Kurvenflächenwertberechnung, wie sie an einem Beispiel in Abb. 1 erläutert ist.

Trägt man in einem Koordinatensystem auf der Abszisse die Zeitpunkte der einzelnen Versuche nach Einnahme der Mahlzeit und auf der Ordinate die Anzahl Kubikzentimeter des verbrauchten Sauerstoffs ab, so wird durch die Kurve, die die Punkte der verschiedenen Einzelbestimmungen verbindet, mit einer Grundlinie, die den Grundumsatz in ccm Sauerstoff darstellt, ein Flächenstück begrenzt, das als ein angenähertes Maß angesehen werden kann für

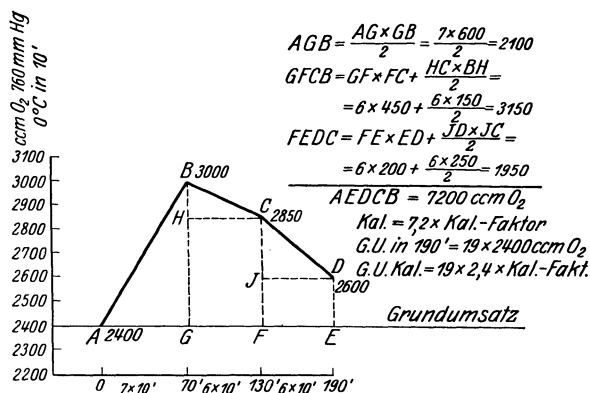


Abb. 1. Beispiel einer Berechnung.

die gesamte, in der Versuchsperiode mehr verbrauchte Sauerstoffmenge. Das Flächenstück läßt sich leicht aus den gebildeten Dreiecken und Rechtecken berechnen. Die so gefundene Zahl, multipliziert unter Zugrundelegung des gefundenen R.Q. mit dem zugehörigen calorischen Faktor, ergibt eine Calorienzahl, die sich als Maß der während der Versuchsperiode über den Grundumsatz hinaus gesteigerten Oxydationen verwerten läßt. Setzt man nun diese Zahl prozentual in Beziehung zum Grundumsatz, in Calorien ausgedrückt, während der Dauer der Versuchsperiode, so bekommt man einfache und praktisch verwendbare Vergleichszahlen.

Es soll hier nochmals ausdrücklich betont werden, daß diese Flächenwertzahlen natürlich nicht die reelle Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung ausdrücken, da dazu die vorgenommenen Stichproben in zu großen Zeitabständen folgen und ihre Zahl zu gering ist. Sie sollen vielmehr nur einen Vergleich der einzelnen Untersuchungsserien erleichtern. Abweichend von den Verfahren Helmreichs wurde deshalb auch der Calorienwert der Kurvenstücke der spezifisch-dynamischen Steigerung in Beziehung gesetzt zu dem Calorienwert des Rechtecks, das den Grundumsatz während der ganzen Versuchsperiode, also meist während 190 Minuten darstellt. Da die gefundenen Sauerstoffzahlen

den Sauerstoffverbrauch in einem 10 Minutenversuch wiedergeben, so mußte bei der Berechnung auch die 10 Minutenperiode als Einheit zugrunde gelegt werden, so daß also bei einer 3stündigen Versuchsdauer gleich 180 Minuten der Grundumsatz = 18mal dem 10 Minuten Sauerstoff- bzw. Calorienwert angenommen wurde. Da nun der dritte Versuch nach Einnahme der Probekost die Zeit von 180—190 Minuten umfaßte, so wurde in den betreffenden Fällen ein für allemal 190 Minuten zugrunde gelegt.

Ein Nachteil dieser Flächenwertberechnung liegt jedoch darin, daß in den so gefundenen Vergleichszahlen ein flacherer oder steilerer Verlauf einer Kurve, d. h. also das charakteristische Bild des Reaktionsverlaufs nicht zur Darstellung kommt. Deshalb ist die erstere übliche Methode der Berechnung unerlässlich und wichtiger, und deshalb sind beide Zahlenwerte nebeneinander aufgeführt.

c) Calorien- und Stickstoffberechnung.

In den Fällen, in denen der Nahrungsumsatz mit untersucht wurde, wurde der Gesamtstickstoff im 24 Stundenharn nach Kjeldahl (Makromethode) bestimmt. Der Kotstickstoff wurde nach dem Verfahren von Loewy (59) im Trockenstuhl bestimmt. D. h. der von 4 Tagen nach Abgrenzung durch Tierkohle oder durch Einläufe gesammelte Stuhl wurde bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und pulverisiert, in einem aliquoten Teil (Doppelbestimmung) der Stickstoff bestimmt, daraus der durchschnittliche tägliche Kotstickstoff berechnet und von dem Nahrungsstickstoff abgezogen. Die Kost bestand in diesen Fällen aus Reis, Graupen, weißen Bohnen oder gelben Erbsen, Kartoffeln, Weißbrot, Schweizerkäse, Kuhbutter, magerem gewiegten Rindfleisch, Keks, der von einem hiesigen Bäcker geliefert und dessen Stickstoffgehalt im Laboratorium bestimmt wurde. Die Zusammensetzung der Kost wurde im übrigen an Hand der Ragnar-Bergschen bzw. Schall-Heißlerschen Tabellen berechnet.

2. Untersuchungsergebnisse.

A. Gaswechseluntersuchungen bei Fettsuchtfällen und Hypothyreosen.

a) Der Grundumsatz.

Die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen erstrecken sich auf eine größere Zahl von Fettsuchtfällen, die zunächst hinsichtlich ihres Grundumsatzes und aus denen eine Anzahl hinsichtlich ihrer spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung untersucht wurden. Zum Vergleich sollen die Werte der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei einer Reihe von Stoffwechselgesunden herangezogen werden. Im zweiten Teil dieses Abschnitts sollen sodann die Untersuchungsergebnisse bei Schilddrüsenerkrankungen bzw. bei Schilddrüsenverbreicherung und hieraus sich ergebende weitere Untersuchungen mitgeteilt werden.

In der folgenden Übersichtstabelle 1 sind 57 Fälle von Fettsucht zusammengestellt, bei denen Gasstoffwechselbestimmungen durchgeführt wurden. Sie sind nach den verschiedenen Formen der Fettsucht gruppiert, soweit sich eine solche Trennung nach klinischen Gesichtspunkten überhaupt durchführen läßt.

Tabelle 1. Fettsuchtfälle verschiedener Genese. Hypothyreosen.

Laufende Nr.	Datum	Name	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Krankheitsbezeichnung	Abweichung des Grundumsatzes vom Standardwert in %
						Konstitutionelle Fettsucht	
1	15. 2. 26	Laf.	59	185	114,5	Arteriosk. Hypert.	— 1,4
2	16. 2. 26	Ker.	33	170	107	Lues lat.	— 13,3
3	5. 5. 26	Ass.	40	166	90	—	— 4,7
4	15. 2. 28	Thi.	50	160	114,5	—	— 3,4
5	24. 2. 28	Sip.	42	166	100,5	—	+ 5,6
6	12. 11. 26	Teb.	42	166	92	Mastfettsucht	+ 5,2
7	18. 6. 26	Bun.	55	160	118	Diab. mel.	+ 2,5
8	8. 1. 27	Schl.	39	162	92	„ „	— 15,4
9	1. 3. 27	Wol.	36	168	86	„ „	— 11,9
10	27. 8. 26	Kna.	50	155	93,3	Hypertonie chron. def. Arthr.	— 2,0
11	12. 6. 26	Rös.	62	169	108,5	Coronarsklerose	— 7,8
12	21. 7. 26	Ste.	44	178	115	Arthr. urica	— 10,7
13	19. 7. 26	Kra.	45	165	104	Arteriosk. Hypert. Herzinsuff.	— 3,1
14	15. 11. 26	Uhl.	50	165	101	Herzinsuff.	— 6,6
15	29. 3. 27	Fre.	57	161	74	„	— 7,1
16	28. 3. 27	Beck.	54	162	75	chron. Polyarthrit. Tabes dors.	— 2,4
17	11. 3. 27	Schr.	42	169	101,5	Myodegen. cord.	— 17,5
18	19. 3. 27	Bre.	55	178	113,5	Alte Venenthromb. Herzinsuff.	— 17,3
19	10. 3. 27	Kam.	58	177	98,5	Arteriosk. Hypert. Herzinsuff.	— 7,1
20	16. 3. 26	Bur.	33	165	90,9	Mastfettsucht	— 4,0
21	21. 2. 28	Fich.	40	170	87	—	— 6,9
22	14. 10. 27	Wit.	54	155	96	Hypert. Herzinsuff.	+ 2,6
23	28. 7. 27	Bil.	26	159	97	Herzinsuff.	— 7,4
24	7. 9. 27	The.	53	169	87	Myodegen. cord.	— 4,3
25	30. 3. 27	Krü.	49	155	90	Herzinsuff.	+ 4,3
26	29. 4. 27	Ris.	54	153	123	Myodegen. cord. Herzinsuff.	+ 10,4
27	2. 5. 27	Pel.	57	160	87,5	chron. Muskelrheum.	— 7,3
28	30. 6. 27	Kne.	44	160	81,5	chron. Cholecyst.	— 11,2
29	14. 3. 27	Dir.	53	170	97,5	Hypert.	— 14,5
30	27. 3. 28	Büsch.	39	169	102	Herzinsuff.	— 16,4
						Fettsucht mit Anzeichen endokriner Störungen	
31	25. 1. 26	Ros.	33	162	85,5	ovarielle Dysf.	— 4,3
32	8. 3. 26	Ste.	21	139	97	plurigland. Insuff.	+ 1,6
33	4. 2. 27	de H.	42	151	84	nach Gravid.	+ 3,3
34	17. 5. 26	Ber.	31	153	75,5	plurigland., vorw. ovar. Insuff.	— 4,1
35	12. 1. 27	Bie.	18	160	86	ovar. Dysf.	— 9,4
36	14. 10. 26	Alb.	58	157	105,3	Klimakt. Hypert. Herzinsuff.	+ 1,5
37	18. 3. 27	Beck.	38	165	120	nach Gravid.	— 7,2
38	24. 3. 27	Kla.	27	157	76	Herzinsuff.	— 8,1
39	1. 6. 26	Deu.	47	148	79,5	ovar. Dysf.	— 2,0

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Laufende Nr.	Datum	Name	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Krankheitsbezeichnung	Abweichung des Grundumsatzes vom Standardwert in %
40	20. 4. 26	Sel.	46	166	103,5	nach Kastrat. Herzinsuff.	— 2,1
41	17. 8. 27	Beck.	37	154	107	Hypert.Herzinsuff.	+ 6,0
42	19. 1. 28	Kur.	26	160	85,5	plurigl. Insuff.	— 8,9
43	19. 4. 28	Sci.	38	159	98	ovar. Dysf.	— 14,7
						Thyreogene Fettsucht. Hypothyreoid. Myxödem	
44	12. 10. 26	Fab.	47	164	88		— 15,0
45	20. 5. 26	Sche.	50	173	116	„	— 34,2
46	27. 9. 27	Mol.	43	161	102	Hypothy. nach Entbindungen	— 19,9
47	7. 8. 26	Schö.	38	161	114	Myxödem	— 17,0
48	9. 3. 28	Kar.	47	167	87,5	„	— 28,7
49	12. 3. 28	Loy.	39	167	77	„	— 31,7
50	9. 8. 27	Wil.	19	159	56	Hypothy.	— 31,7
						Dystrophia adiposo-genitalis	
51	Febr. 26	Cle.	13	158	52,5	—	— 4,5
52	Febr. 26	Pel.	16	164	82,5	—	— 0,5
53	17. 8. 27	Bück.	14	158	76	—	— 21,1
54	26. 10. 26	Schu.	47	170	82,5	Encephal. epid.	— 1,5
55	15. 11. 27	Zum.	40	157	76	chron. Bronch. Asthma	— 14,6
56	16. 4. 28	Schw.	11	136	37,5	Hypothy.	— 27,6
57	10. 8. 27	Fun.	19	159	82	Lipomatose beider Beine	— 3,9

In der ersten Gruppe wurden 30 Fälle unter den Begriff der konstitutionellen Fettsucht zusammengefaßt. Es wurden hierzu in erster Linie diejenigen Fälle gerechnet, bei denen sich ein familiäres Auftreten der Fettleibigkeit feststellen oder ein konstitutionelles Moment meist gleichzeitig mit anderen konstitutionellen Krankheiten wie Arteriosklerose und Hypertonie erkennen ließ. In der Mehrzahl gerade dieser Fälle waren die Erscheinungen der Herzinsuffizienz mehr oder weniger ausgeprägten Grades der Anlaß für den Kranken, die Klinik aufzusuchen. Weiter wurden in diese Gruppe auch mehrere mit Diabetes melitus komplizierte Fälle eingereiht. Die zweite Gruppe umfaßt solche Fälle von Fettsucht, in denen sich anamnestisch und klinisch ein deutlicher Einfluß endokriner Störungen, sei es pluriglandulären oder, wie am häufigsten ovariellen Ursprungs nachweisen ließ. Naturgemäß enthält diese Gruppe deshalb in erster Linie weibliche Kranke. Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß bei den Fällen dieser zweiten Gruppe natürlich auch ein konstitutionelles Moment bei der Entstehung der Fettsucht mitspielen kann. Sowie andererseits auch bei der sogenannten konstitutionellen Fettsucht meist endokrine Störungen mit vorliegen. Hier soll nur eine praktisch klinische Einteilung nach

hervorstechenden Symptomen vorgenommen werden, die Genese der Fettsucht aber im einzelnen unerörtert bleiben.

Die dritte Gruppe enthält 6 Fälle von thyreogener Fettsucht mit allen charakteristischen Zeichen des Myxödems. Im 7. Fall lag zwar keine Fettsucht vor, jedoch bestanden Anzeichen eines ausgesprochenen Hypothyreoidismus, was durch den niedrigen Grundumsatz bestätigt wurde.

Unter der vierten Gruppe sind 6 Fälle von *Dystrophia adiposo-genitalis* zusammengefaßt, die das klinisch ausgesprochene Bild dieser Krankheit boten. Der Fall Sch. Nr. 54 war insofern besonders bemerkenswert, als er sich im Gefolge einer epidemischen Encephalitis entwickelte und eine Umkehr einiger pharmakodynamischer Reaktionen zeigte, über die ich an anderer Stelle früher berichtet habe (66).

Ein letzter Fall der Tabelle 1 betrifft ein junges Mädchen mit den Erscheinungen einer Lipomatose, die in erster Linie Beckenpartien und untere Gliedmaßen betraf.

1. Erniedrigter Grundumsatz und Fettsucht.

Zunächst soll hier zu der Frage eines etwa erniedrigten Grundumsatzes in seiner Bedeutung für die Entstehung der endogenen Fettsucht Stellung genommen werden.

Vergleichen wir in der Übersichtstabelle 1 die Zahlenreihe der gefundenen Grundumsatzwerte, d. h. ihre prozentuale Abweichung von den Harris-Benediktschen Normalzahlen, die zwecks Raumersparnis hier nicht mit aufgeführt wurden, so fällt auf, daß die gefundenen Werte überwiegend unter den Standardzahlen liegen, auch wenn man von den Fällen mit thyreogener Insuffizienz absieht, in denen ja eine starke Einschränkung der Gesamtverbrennungen zu den hervorstechendsten Krankheitszeichen gehört. Von den 30 Fällen der ersten Gruppe zeigen 9 eine mehr als 10% unter dem errechneten Standardwert liegende Zahl, und zwar bewegen sich die errechneten Grundumsatzwerte zwischen $-10,7\%$ und $-17,5\%$. Von den 13 Fällen der 2. Gruppe überschreitet nur einer mit $-14,7\%$, die als untere Grenze im allgemeinen geltende Zahl von -10% . Von den 6 Fällen der Gruppe 4 liegen 3 unter -10% , davon zwei sehr erheblich mit $-21,1\%$ und $-27,6\%$. Es sei hier nochmals betont, daß es sich bei den in der Tabelle aufgeführten Zahlen stets um Werte handelt, die aus mindestens vier Bestimmungen, an zwei verschiedenen Tagen gewonnen wurden, und von denen mindestens die beiden zuletzt gewonnenen hinreichend übereinstimmen.

2. Der erniedrigte Grundumsatz

als Ausdruck einer verminderten Oxydationsenergie.

Schwierigkeit der Feststellung eines Normalwertes.

Es fragt sich, ob diese zum Teil mehr als 10% unter den Standardwerten liegenden Grundumsatzzahlen Ausdruck einer herabgesetzten Oxydationsenergie in diesen Fettsuchtfällen sind, oder ob sie sich anders erklären lassen.

Es muß hier darauf hingewiesen werden, daß Grafe seine Ansicht über die Bedeutung des Kraftwechsels für die Entstehung der Fettsucht dahin zusammenfaßt, „daß der Gesamtstoffwechsel bei der sogenannten endogenen Fettsucht

sich in der Regel in normalen Grenzen bewege, und daß nur ganz selten Erniedrigungen gefunden werden und auch die nur beim wachsenden Organismus oder ausnahmsweise kurz nach Beendigung des Wachstums.“ Von Bergmann (60) hat in einer Tabelle 37 Fälle aus der Literatur, darunter einen von ihm selbst untersuchten, zusammengestellt mit Abweichungen von mehr als 10% von dem Benediktschen Standardwert nach unten. Zum Teil handelt es sich hierbei um beträchtliche Erniedrigungen von 20 bis 30, sogar bis 40%. Die Mehrzahl dieser Fälle betrifft solche von Plaut und Liebesny mitgeteilten. Lublin (25) fand unter 20 von ihm selbst untersuchten Fällen nur einen mit einer Erniedrigung des Grundumsatzes von mehr als 10%, nämlich mit —16%. Dieser betraf eine postencephalitische Fettsucht. Auch von Bergmann ist der Ansicht, daß eine ausgesprochene Erniedrigung des Gesamtumsatzes bei der endogenen Fettsucht selten ist. Er räumt aber ein, daß ein „verminderter Umsatz für das Fettwerden als ein ätiologischer Faktor eine Rolle spielen kann.“ Hinsichtlich des Einflusses der Kastration kommt er zu der Ansicht, daß weder die Tendenz zur Mast, noch das Absinken der Verbrennungen gesetzmäßige Folgen der Kastration sind. Er weist hierbei auf die Änderung des Temperaments, Einschränkung der Bewegungen, Veränderungen im Intermediärstoffwechsel und schließlich auf die „lipomatöse Tendenz“ des Gewebes hin.

Wenn man nun überhaupt zu der Frage Stellung nehmen will: Ist der Grundumsatz bei der endogenen Fettsucht erniedrigt, und weiterhin, spielt eine solche etwaige Erniedrigung als Ausdruck einer erniedrigten Oxydationsenergie eine ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung der Fettsucht?, so wird man sich in aller erster Linie über die Festsetzung eines physiologischen Normalwertes klar werden müssen. Klarer als von der Mehrzahl der anderen Autoren scheint mir dieser Punkt von Falta (61) neuerdings betont zu sein. Bei Verwendung der Harris-Benediktschen Tabellen wird als Maß des atmenden Gewebes bei dem gegebenen Geschlecht, Alter und Größe das Körpergewicht zugrunde gelegt. Da aber gerade beim Fettsüchtigen der Anteil des wenig atmenden Fettgewebes am Körpergewicht unverhältnismäßig größer ist als bei Normalgewichtigen, an denen die Harris-Benediktschen Zahlen in erster Linie empirisch gewonnen wurden, so muß in den meisten Fällen die errechnete Normal-Grundumsatz-Zahl zu hoch sein, und eine hieraus errechnete Beziehung zum gefundenen Grundumsatz müßte eine zu große prozentuale Abweichung nach unten ergeben. Wenn man also von der gefundenen Calorienproduktion eines Fettsüchtigen aussagen will, ob sie im Sinne einer Oxydationsverminderung erniedrigt sei oder nicht, muß man streng genommen die Zusammensetzung seines Körpers mit in Rechnung stellen, d. h. seinen Fettgehalt, seinen oft vermehrten Wassergehalt (hybride Fettsucht), seinen gröberen oder zarteren Knochenbau, seine kräftig entwickelte oder atrophische Muskulatur. Eine solche Feststellung ist aber praktisch kaum möglich. Wie sehr eine Veränderung in der Zusammensetzung des Körpers zu falscher Beurteilung der Grundumsatz-Werte führen kann, zeigt Falta sehr instruktiv an 3 von ihm untersuchten Basedowkranken. Hier zeigten sich bei starkem Anstieg des Körpergewichts unter einer Kohlenhydrat-Fettmästung die absoluten Grundumsatz-Werte nur wenig verändert. Die errechneten Werte nach den Harris-Benediktschen Tabellen ergaben hier zu Beginn der Mästung eine Erhöhung

von 80—100%, gegen Schluß dagegen von nur 30—40%. Gegen Anfang waren diese Fälle fast fettfrei, nach der Mästung besaßen sie jedoch beträchtliche Fettmengen. Es läßt sich allerdings auch gegenüber diesen Zahlen der Einwand nicht widerlegen, daß unter dem Einfluß der Mastkur infolge einer Besserung der krankhaft gesteigerten allgemeinen Erregbarkeit, auch der Umsatz wirklich abgesunken ist, zumal die Anfangswerte auch für schwere Basedowfälle nach unseren Erfahrungen außergewöhnlich hoch liegen. Auch die annähernde Konstanz der absoluten Grundumsatz-Werte würde kein sicherer Gegenbeweis sein, da mit der Mästung wahrscheinlich auch das stärker atmende Gewebe, also insbesondere das Muskelgewebe eine Zunahme erfahren haben kann, und wahrscheinlich erfahren haben wird.

Aus diesen Erwägungen heraus möchte man erwarten, daß gerade in den Fällen die Grundumsatz-Werte am niedrigsten lägen, in denen sich ein ausgesprochenes Mißverhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße zeigt. In einigen Fällen mit sehr niedrigen Grundumsatzzahlen liegt ein solches Mißverhältnis zweifellos vor, so in den Fällen Nr. 17, 18, 30, 43 der Tabelle 1, wohlgemerkt, ohne daß klinisch nachweisbare Anzeichen einer Hypofunktion der Schilddrüse vorhanden waren. So ließ sich im Fall Nr. 18 die errechnete niedrige Grundumsatzzahl daraus erklären, daß hier alte Thrombosen der Vena saphena magna beider Beine und als deren Folge derbes, auch bei Bettruhe und Herzbehandlung nicht ganz zu beseitigendes Ödem beider Beine vorhanden waren, die ein relativ zu hohes Körpergewicht bedingten.

Bemerkenswert ist ja auch, daß die größere Zahl mit erniedrigten Werten der Gruppe 1 angehört, die in der Hauptsache Fälle mit Erscheinungen von Herzinsuffizienz und bei der Aufnahme meist vorhandenem manifestem oder latentem Ödem betraf. Wenn auch in den Fällen mit Herzinsuffizienz die Grundumsatz-Bestimmungen immer erst nach vorhergegangener möglicher Kreislaufkompensation und Entwässerung durchgeführt wurden, so wird sich doch nicht in jedem Fall die Möglichkeit eines noch vorhandenen größeren Wasserreichtums der Gewebe ohne weiteres ausschließen lassen. Ein ausgesprochenes Mißverhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße findet sich auch in einem von Plaut untersuchten Fall in der von Bergmannschen Zusammenstellung. Hier betrug die Körpergröße 169 cm, das Körpergewicht 230 kg und die errechnete Erniedrigung unter den Standardwert den abnormen Wert von —40%. Es leuchtet ein, daß in solchem Fall ein Vergleich mit einer Normalzahl keinen Sinn hat.

Ein Vergleich der übrigen Zahlen in Tabelle 1 zeigt jedoch, daß auch wenig erniedrigte Grundumsatz-Werte bei starkem Mißverhältnis von Körpergröße und Körpergewicht vorkommen. So in den Fällen Nr. 4, 5, 7, 10, 32, 36 und 40. Auch in der von Bergmannschen Tabelle findet sich ein von Isaac untersuchter Fettsüchtiger mit einem Körpergewicht von 103,7 kg bei einer Körpergröße von 156 cm und einer Grundumsatzerniedrigung von nur —10%. Zum Teil können diese relativ höheren Werte bei stark übergewichtigen Fettsüchtigen, aber auch die über dem errechneten Normalwert liegenden Zahlen bei Fettsüchtigen überhaupt mitbedingt sein durch vermehrte Kreislauf- und Atemarbeit infolge mechanischer Behinderung durch die vorhandenen Fettmassen. Auch mag in manchen Fällen die Atmung durch ein Mundstück, besonders da, wo eine gewisse Kurzluftigkeit besteht, störend sein, den Patienten leicht erregen,

und seine Atemarbeit vermehren. Dann spielt natürlich auch der gröbere und zartere Knochenbau eine wesentliche Rolle für die Größe des Körpergewichts.

In den beiden Fällen von *Dystrophia adiposo-genitalis* Nr. 53 und 56 der Tabelle 1 liegt in dem zweiten ein der Körperlänge etwa entsprechendes Körpergewicht vor, in dem ersten jedenfalls keine außergewöhnliche Übergewichtigkeit. In diesen beiden Fällen können die niedrigen Grundumsatz-Werte wohl als Ausdruck einer sekundären Unterfunktion der Schilddrüse aufgefaßt werden. Denn im Fall 56 bestanden deutliche myxödematöse Anzeichen, wie sehr schlechtes Wachstum der Nägel, sprödes Haar mit stärkerer Neigung auszufallen, ausgesprochen trockene Haut und Erschwerung der Schweißbildung. In Fall 53 bestand eine auffallende geistige Trägheit und eine Neigung, viel zu schlafen. Anzeichen eines Hypophysentumors ließen sich hierbei nicht nachweisen. Fälle von Herabsetzung des Grundumsatzes bei Hypophysen-Erkrankungen sind in der Literatur eine ganze Reihe mitgeteilt, u. a. von Bernstein, Falta, Labbé (61, 82). Auch Jaguttis (26) fand in einem Fall von abnormer Fettleibigkeit neben den unverkennbaren Merkmalen von genitaler Dystrophie auch sichere Anzeichen eines Hypothyreoidismus. Er räumt hierbei der mangelnden Schilddrüsenfunktion eine ausschlaggebende Rolle in der Genese der Fettsucht ein. Auch in dem Fall 1 Tabelle 3 weiter unten, der einen sicheren Hypophysentumor mit positivem röntgenologischem Befund betrifft, kommt möglicherweise in dem Grundumsatz eine Unterfunktion der Schilddrüse mit zum Ausdruck, da auch hier eine eigentümliche teigige, wasserreiche Beschaffenheit der im übrigen trockenen Körperhaut vorlag. In den Fällen aus der Gruppe der thyreogenen Fettsucht liegen naturgemäß die Grundumsatzzahlen sehr niedrig. Das Bild des ausgesprochenen Hypothyreoidismus bietet hierbei Fall 50 Tabelle 1, in dem keine Fettsucht vorliegt. Auch im Falle des Myxödems gelten die oben gemachten kritischen Einschränkungen bezüglich des wahren Grundumsatz-Wertes. Denn gerade beim Myxödem macht einen großen Teil des Körpergewichts die Anreicherung mit Wasser aus. Es wird sich also auch hier mit dem relativ zu hohen Körpergewicht ein Fehler in die Berechnung einschleichen, der nicht zu eliminieren ist.

Bemerkenswert sind wegen ihres niedrigen Grundumsatzes noch die beiden mit Diabetes melitus komplizierten Fälle Nr. 8 und 9 Tabelle 1.

Vergleicht man die einzelnen Gruppen der Fälle in Tabelle 1 untereinander, so lassen sich charakteristische, eindeutige Unterschiede hinsichtlich der Höhe des Grundumsatzes für irgendeine Gruppe nicht feststellen, wenn man von den Hypothyreosen absieht. Insbesondere heben sich auch solche Fälle mit sicheren Merkmalen endokriner Störungen nicht aus der Reihe der übrigen heraus.

Praktisch möchte ich auf Grund obiger Überlegungen und der eigenen Beobachtungen die Folgerung ziehen, daß beim Vorhandensein einer erheblichen Fettsucht und dem Fehlen anderweitiger charakteristischer Anzeichen ein erniedrigter Grundumsatz nur dann im Sinne einer verminderten Oxydationsenergie, d. h. also wohl meistens im Sinne einer primären oder im gesamten endokrinen Zusammenhang sekundären Unterfunktion der Schilddrüse gedeutet werden kann, wenn er mindestens 18—20% unter dem Normalwert nach Harris-Benedikt liegt. Bei weniger ausgesprochenen Erniedrigungen ist für die Diagnose das gesamte klinische Bild ausschlaggebend.

Es kann also in der Mehrzahl der hier mitgeteilten Fettsuchtfälle die vorhandene Erniedrigung des Grundumsatzes unter den Harris-Benediktschen „Normalwert“ nicht ohne weiteres als Ausdruck einer wirklich herabgesetzten Oxydationsenergie aufgefaßt werden, auch dann nicht, wenn sie den Betrag von 10% überschreitet. Aus den hier mitgeteilten Zahlen kann also weiterhin gefolgert werden, daß im allgemeinen eine verminderte Oxydationsenergie nicht die ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung der Fettsucht spielen kann.

b) Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung.

Wie steht es nun mit der Rolle der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei der Entstehung der Fettsucht? Nach der oben erörterten Anschauung von Svenson und Jaquet, Kestner und Plaut würde eine niedrige dynamische Nahrungswirkung zur Einsparung von Calorien führen und damit Aufspeicherung

Tabelle 2. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung

Entsprechende Nr. in Tabelle I	Name	Datum	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Gefundener Grundumsatz Calorien in 24 Stunden	Abweichung vom Standardwert in %
3	Ass.	5. 5. 26	40	166	90	1555	— 4,7
4	Thi.	15. 2. 28	50	160	114,5	1751	— 3,4
		13. 3. 28			114	1929	+ 7,0
15	Fre.	29. 3. 27	57	161	74	1404	— 7,1
17	Schr.	18. 3. 27	42	169	100	1658	— 17,2
		31. 3. 27			99	1895	— 4,8
18	Bre.	19. 3. 27	55	178	113,5	1775	— 17,3
19	Kam.	17. 3. 27	58	177	98,5	1928	+ 0,6

von Reservematerial und Ansatz von Fett zur Folge haben. Wenn auch mit Hilfe der Stichprobenversuche die gesamte dynamische Calorienmehrproduktion sich nicht feststellen läßt, so läßt sich doch aus einer größeren Zahl von Ergebnissen kurzfristiger Gaswechselversuche, wie sie in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt sind, ein Bild der dynamischen Nahrungswirkung als eines Reaktionsablaufs auf den Nahrungsreiz gewinnen. Aus einem Vergleich der gefundenen Werte mit denen bei Nichtfettsüchtigen und Stoffwechselgesunden läßt sich immerhin ein hinreichend sicheres Urteil darüber gewinnen, ob der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung eine ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung der Fettsucht im allgemeinen zuerkannt werden kann, und ob überhaupt für die Fettsucht charakteristische Verhältnisse vorliegen. In der Tabelle 3 sind deshalb zum Vergleich einige Zahlen bei Nichtfettsüchtigen, teils Stoffwechselgesunden, teils irgendwie anders Erkrankten zusammengestellt.

bei Fettsuchtsfällen und Hypothyreosen aus Tabelle 1.

Krankheitsbezeichnung	Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung						Bemerkungen				
	Minuten nach der Mahlzeit	Steigerung über den 24 Stunden-G.-U. in %	G.-U. in Calorien während der Vers.-Per.	Flächenwert in Calorien ausgedrückt	Flächenwert in % Steigerung über d. G.-U.	Probemahlzeit					
Konst. Fettsucht Paratyphus B Bacillenträger	70'	15,6	192,84 unruhig!	27,44	14,2	200 g Fl. 100 g Br.					
	110'	16,8									
	180'	15,0									
	240'	13,7									
Konst. Fettsucht	70'	16,8	230,85	35,598	15,4	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	Behandlung mit Thyroxin 2 × tgl. 1 Tbl.				
	130'	20,1									
	190'	17,9									
	70'	13,9									
Konst. Fettsucht Herzinsuffizienz	130'	11,9	254,59	21,81	8,6	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.					
	190'	11,9									
	70'	6,6						165,58	17,73	10,7	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.
	130'	18,8									
170'	22,8										
Konst. Fettsucht Tabes dors. (Gastr. Krisen)	70'	16,4	220,7	35,59	16,1	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	Behandlung mit Inkretan 3 × tgl. 1 Tbl. nach 3 Stund. unruhig				
	130'	29,1									
	190'	13,0									
	70'	12,7						450,01	22,22	8,9	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.
130'	8,6										
190'	16,4										
Konst. Fettsucht Myodegen. cordis. Alte Venenthr. (nach Entwässerung)	70'	4,6	—	—	—	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	Versuch 2 nicht verwertbar				
	130'	—									
	160'	25,0									
	255'	10,2									
Konst. Fettsucht Arteriosk. Hypertonie Herzinsuffizienz	40'	18,6	253,92	58,01	22,8	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.					
	70'	18,6									
	130'	37,1									
	190'	13,7									

Tabelle 2

Entsprechende Nr. in Tabelle I	Name	Datum	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Gefundener Grundumsatz Calorien in 24. Stunden	Abweichung vom Standard- wert in %
26	Ris.	29. 4. 27	54	153	123	2057	+ 10,4
		9. 5. 27			120	1938	+ 5,7
27	Pel.	2. 5. 27	57	160	87,5	1411	— 7,3
		11. 5. 27			86	1364	— 9,5
28	Kne.	30. 6. 27	44	160	81,5	1354	— 11,2
29	Dir.	22. 3. 27	53	170	96,5	1685	— 4,9
		7. 4. 27			93,5	1814	— 1,6
34	Ber.	26. 3. 27	32	153	100	1758	+ 0,7
		3. 5. 27	32		87	1908	+ 17,7
35	Bie.	12. 1. 27	18	160	86	1556	— 9,4
37	Beck.	21. 3. 27	38	165	115	1766	— 6,2
38	Kla.	24. 3. 27	27	157	76	1421	— 8,1
		13. 5. 27			69	1472	— 0,5

(Fortsetzung).

Krankheitsbezeichnung	Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung						Bemerkungen
	Minuten nach der Mahlzeit	Steigerung über den 24 Stunden-G.-U. in %	G.-U. in Calorien während der Vers.-Per.	Flächenwert in Calorien ausgedrückt	Flächenwert in % Steigerung über d. G.-U.	Probemahlzeit	
Konst. Fettsucht Myodegen. cordis	70'	9,7	185,79	12,452	6,7	200 g Fl. 30 g B. 50 g Br.	nach 3 Stunden unruhig vom 1. 5.—9. 5. 27 2× tgl. 1 Tbl. Inkretan
	130'	7,6					
	70'	24,0	257,02	52,317	20,3	200 g Fl. 35 g B. 50 g Br.	
	100'	24,0					
	130'	20,8					
190'	33,5						
Konst. Fettsucht chron. Muskelrheum.	70'	13,2	185,98	23,497	12,6	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	3. 5.—16. 5. 27 2× tgl. 1 Tbl. Inkretan 0,05 mg Ephetonin (Tabletten) 1 Stunde vorher
	130'	17,4					
	190'	17,4					
	70'	10,8	179,87	24,009	13,3	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	
	130'	16,6					
190'	29,0						
Konst. Fettsucht Chron. Cholecystitis	70'	5,6	158,77	13,985	8,8	200 g Fl. 20 g B. 40 g Br.	
	130'	15,4					
	170'	14,7					
Konst. Fettsucht Hypertonie	70'	4,5	237,31	24,865	10,4	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	Behandlung mit Inkretan 15. 3. bis 3. 4. 27 4× tgl. 1 Tablette 4. Versuch Patient unruhig
	130'	23,0					
	190'	16,7					
	70'	21,3	239,59	31,403	13,1	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	
	130'	12,7					
190'	9,5						
250'							
Plurigland. vorw. ovarielle Insuffizienz	70'	24,1	231,8	39,975	17,2	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	Der in 3 vorhergegang. Versuch. festgestellt. Grundumsatz war zu hoch!
	130'	25,8					
	190'	10,6					
	70'	—	—	—	—	200 g Fl. 20 g B. 25 g Br.	
130'	3,7						
Endogene Fettsucht mit ovarieller Dysfunktion	30'	20,0	258,94	17,26	6,6	100 g Fl. 20 g B. 40 g Br.	
	90'	7,8					
	160'	7,8					
	240'	3,3					
Endogene Fettsucht nach Gravität	70'	22,4	233,14	42,568	18,2	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	
	130'	21,6					
	190'	20,2					
Endogene Fettsucht mit ovar. Dysf. Herzinsuffizienz	70'	30,1	158,21	36,84	23,2	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	vom 7. 4.—6. 5. 27 4× tgl. 1 Tablette Inkretan
	130'	29,1					
	160'	29,7					
Venenthrombose	70'	12,5	194,26	18,492	9,5	200 g Fl. 40 g B. 80 g Br.	vom 9. 5.—3. 6. 27 3—4× tgl. 1 Tabl. Thyreoidin
	130'	15,7					
	190'	8,9					

Tabelle 2

Entsprechende Nr. in Tabelle I	Name	Datum	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Gefundener Grundumsatz Calorien in 24 Stunden	Abweichung vom Standard- wert in %
42	Kur.	19. 1. 28	26	160	85,5	1500	— 8,9
48	Kar.	9. 3. 28	47	167	87,5	1127	— 28,7
		22. 3. 28			86	1453	— 7,3
49	Log.	12. 3. 28	39	167	77	1159	— 31,7
		21. 3. 28				1034	— 39,1
		26. 3. 28			77	1060	— 37,6
		11. 4. 28			73	1489	— 9,0
50	Wil.	9. 8. 27	19	159	56	971	— 31,7
		22. 8. 27			57	1139	— 20,4
53	Bück.	19. 8. 27	14	158	76	1542	— 20,6
		2. 9. 27			76	1936	— 0,5
56	Schw.	16. 3. 28	11	136	37,5	899	— 27,6
57	Fun.	23. 8. 27	19	159	82	1605	— 3,9

(Fortsetzung).

Krankheitsbezeichnung	Minuten nach der Mahlzeit	Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung					Probemahlzeit	Bemerkungen
		Steigerung über den 24 Stündigen G.-U. in %	G.-U. in Calorien während der Vers.-Per.	Flächenwert in Calorien ausgedrückt	Flächenwert in % Steigerung über d. G.-U.			
Endogene Fettsucht plurigland. Insuff.	70'	12,6	135,21	12,731	9,4	200 g Fl.	Beim 3. Versuch unruhig	
	130'	12,6				20 g Br.		
	190'	—				50 g Br.		
Thyreogene Fettsucht Myxödem	70'	10,7				200 g Fl.	Behandlung mit Thyroxin	
	130'	12,6	148,97	13,154	8,8	40 g B.		
	190'	8,9				80 g Br.		
	70'	38,2				200 g Fl.	Behandlung mit Thyroxin	
	130'	15,5	189,215	42,506	22,4	40 g B.		
	190'	—	unruhig			80 g Br.		
Hypothyreoidismus, Myxödem mit akromegalen Zügen	70'	12,6				200 g Fl.		
	130'	11,9	201,24	19,33	9,6	40 g B.		
	190'	12,7				80 g Br.		
	250'	16,3						
	70'	9,4				200 g Fl.		
	130'	19,6	90,71	9,291	10,2	40 g B.		
	190'	unruhig				80 g Br.		
	70'	11,4				200 g Fl.		
	130'	11,4	140,007	12,656	9,1	40 g B.		
	190'	18,0				80 g Br.		
	70'	14,9				200 g Fl.	unter Thyroxinbehandlung	
	130'	13,9	196,441	35,995	18,3	40 g B.		
	190'	21,9				80 g Br.		
Hypothyreoid.	70'	13,8				200 g Fl.		
	130'	10,8	126,28	13,12	10,4	20 g B.		
	190'	12,7				40 g Br.		
	70'	19,2				200 g Fl.		
	130'	6,4	150,21	14,038	9,3	10 g B.		
	190'	4,9				20 g Br.		
Dystrophia adiposo-genit.	70'	19,8				200 g Fl.		
	130'	28,7	203,56	34,01	16,7	40 g B.		
	190'	11,7				80 g Br.		
	70'	8,1				200 g Fl.	Behandlung mit Thyreoidin 20. 8.—2. 9. 27 2 × tgl. 0,1	
	130'	8,8	255,5	12,05	4,7	30 g B.		
	190'	4,9				80 g Br.		
Dystrophia a. Hypothyrr.	70'	24,1				150 g Fl.		
	130'	32,6	118,478	23,97	20,2	20 g B.		
	190'	14,0				20 g Br.		
Lipomatose	70'	21,5				200 g Fl.	Beim 1. Versuch Übelkeit und Kopfschmerzen	
	130'	10,0	201,94	25,616	12,6	20 g B.		
	190'	4,5				50 g Br.		

Die 21 Fälle der Tabelle 2 sind diejenigen der Tabelle 1, bei denen die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung mitbestimmt wurde. Sie sind in derselben Anordnung gruppiert, wie in der Tabelle 1 und mit den zugehörigen Nummern aus Tabelle 1 versehen.

Ein Vergleich der gefundenen Zahlen in der ersten Gruppe der vorwiegend konstitutionellen Fettsuchtfälle zeigt, daß die prozentuale Steigerung des Grundumsatzes nach der Probekost, die in jedem einzelnen Falle mit angegeben ist, sich etwa zwischen 4,5% als niedrigstem und 37,1% als höchstem Wert bewegt. Die Mehrzahl der Werte liegt zwischen 15% und 25%. Entsprechend dem auf- und absteigenden Verlauf der Kurve der spezifisch-dynamischen Wirkung finden sich die niedrigsten Werte meist eine Stunde nach Einnahme der Mahlzeit und die höchsten in der zweiten oder dritten Stunde. Hierbei seien zunächst nur diejenigen Fälle berücksichtigt, die nicht unter dem Einfluß den Stoffwechsel ändernder Präparate, wie Inkretan und Thyreoidin oder Thyroxin standen. In den Fällen Nr. 3, 4, 19 und 27 zeigt sich ein deutlicher Anstieg und dann relativ flacher Verlauf der Kurve, die nach der dritten Stunde keine oder nur geringe Neigung zum Abfallen zeigt. Die hohe Zahl im Fall 19 nach der zweiten Stunde ist zweifellos zum Teil durch Unruhe, in erster Linie durch leichte Herzbeschwerden, bedingt und gibt deshalb ein Plus zu der dynamischen Nahrungswirkung wieder. Sie paßt als unmotivierter Zacke nicht in den sonst ziemlich gleichmäßigen Ablauf der Kurve hinein. In den Fällen Nr. 15, 18 und 28 setzt die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung später ein, erreicht aber keine wesentlich höheren prozentualen Werte als in den früher reagierenden Fällen. Im Fall 17 zeigt sich ein etwas steilerer und höherer Anstieg der Kurve bis zu 29,1%. Im Fall 26 ist der Ausschlag auffallend gering, und zwar offenbar deshalb, weil hier der vorher festgestellte Grundumsatz zu hoch liegt. Auf diese Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung soll weiter unten noch näher eingegangen werden. Der zu hohe Wert für den Grundumsatz ist auch hier bedingt in erster Linie durch die Herzbeschwerden der Patientin, d. h. zunächst durch die vermehrte Herzarbeit, dann auch durch die leichtere Ermüdbarkeit und einen leichten Erregungszustand der Patientin. Gerade in den Fällen 19 und 26 zeigt sich der manchmal störende Einfluß von Kreislaufbeschwerden auf das Ergebnis des Gaswechselversuchs.

Bei den Fällen mit Merkmalen endokriner Störungen liegen einmal in Fall 37 die gefundenen Werte etwas höher bei flachem Kurvenverlauf. In Fall 34 fällt die Kurve von ähnlich hohen Werten schneller ab. In Fall 35 fällt sie von einer sehr frühen Steigerung schnell auf sehr niedrige Werte. Hierbei scheint es nicht ganz sicher, ob nicht die nach 30' relativ hohe Zahl schon wirklich nur spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist, oder ob sie nicht noch eine gewisse Komponente von dem Verzehren der Mahlzeit her enthält, z. B. der unvermeidlichen Bewegung und leichten psychischen Erregung her. Einen mittleren flachen Verlauf zeigt Fall 42.

Setzt man den Flächenwert der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung, in Calorien ausgedrückt, prozentual in Beziehung zum Grundumsatz in Calorien ausgedrückt, während der Versuchsperiode, so findet man die in der vorletzten Rubrik der Tabelle wiedergegebenen Zahlen. Sie bewegen sich zwischen 6,6% und 22,8%. Für diese letztere hohe Zahl in Fall 19 gilt die bereits oben zu diesem Fall gemachte Einschränkung. Sie wird also in Wirklichkeit niedriger

liegen. Bei der niedrigen Zahl von Fall 35 ist zu berücksichtigen, daß die Untersuchung bis zur vierten Stunde ausgedehnt wurde, und daß deshalb die in der vierten Stunde ermittelte sehr niedrige Zahl in den 6,6% mit zum Ausdruck kommt.

Von besonderem Interesse, besonders im Zusammenhang mit den weiter unten behandelten Hyperthyreosen, sind nun die Werte bei der thyreogenen Fettsucht bzw. beim Myxödem. In den drei Fällen Nr. 48, 49 und 50 zeigt sich ein flacher Verlauf der Kurve. Die Werte liegen hier im ganzen etwas niedriger als in den Fällen der vorhergehenden Gruppen, was besonders auch in den gefundenen prozentualen Vergleichszahlen aus der Flächenwertberechnung zum Ausdruck kommt. Auf eine genauere Erörterung hierüber soll weiter unten eingegangen werden. Bei Fall 53, der *Dystrophia adiposo-genitalis*, zeigt sich wieder ein etwas steilerer Verlauf der Kurve. Doch liegt der Gipfel keineswegs höher, auch nicht früher als bei Fällen der ersten und zweiten Gruppe. Im Fall 56, der eine kindliche *Dystrophia adiposo-genitalis*, ebenfalls mit Anzeichen von Unterfunktion der Schilddrüse, betrifft, zeigt sich ein auffallend hoher Ausschlag der Kurve während der ganzen Versuchsperiode. Im Falle der Lipomatose Nr. 57 ergeben sich ähnliche Verhältnisse wie in Nr. 35.

B. Die spezifisch-dynamische Wirkung bei verschiedenen anderen Erkrankungen.

Vergleich mit den Fällen der Tabelle 1 und 2.

Ziehen wir nun zum Vergleich die in der folgenden Tabelle 3 niedergelegten Ergebnisse bei verschiedenen anderen Erkrankungen heran.

Hierbei zeigt sich zunächst, daß bei den Fällen Nr. 5, 6 und 9 ganz ähnliche Reaktionen auf die Nahrungszufuhr vorliegen wie bei einer Reihe der Fettsuchtfälle. In Fall 5 und 6 handelt es sich um eine Neurasthenie bzw. um ausgesprochene vegetative Neurosen, in erster Linie vasomotorische Neurosen. Fall Nr. 9 betrifft eine alte seropositive Lues mit spezifischer Aortitis und zur Zeit der Untersuchung leidlich kompensierter Herzinsuffizienz ohne sonst nachweisbare Stoffwechselstörungen. Nicht wesentlich andere Zahlen finden sich in der dritten Versuchsreihe von Fall 15, der eine leicht aktive, fieberfreie Lungentuberkulose im Stadium der Gewichtszunahme betrifft. In allen diesen Fällen zeigt ein Vergleich der Zahlen für Körpergewicht und Körperlänge, daß keine Fettleibigkeit vorliegt. Der hohe Ausschlag der Kurve in Fall 7 legt den Verdacht nahe, daß hier die hysterische Konstitution mit ihrer hohen psychischen Labilität und mit der Neigung, leicht zu ermüden und unruhig zu werden, das Resultat nach oben hin etwas verfälscht hat. Von den Fällen Nr. 1, 2 und 3, die Hypophysentumoren betreffen, zeigt Fall 3 ganz ähnliche Werte wie mehrere Fettsuchtfälle und die vegetativen Neurosen, ebenso sehr wahrscheinlich auch Fall 2, bei dem der dritte Versuch leider wegen Unruhe des Patienten unbrauchbar wurde. Fall 1 dagegen zeigt einen verzögerten und geringeren Anstieg. Bemerkenswert ist in diesen drei Fällen der Hypophysentumoren der niedrige Grundumsatz, der an die Werte bei der *Dystrophia adiposo-genitalis* Nr. 53 und 56 der Tabelle 2 erinnert. Ebenso ist der Ausschlag der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nur gering und schnell abklingend im Falle der Encephalitis Nr. 4 Tabelle 3. In Fall 10, einem Morbus Banti, finden sich wieder mit den durchschnittlich gefundenen übereinstimmende Werte. In

Tabelle 3. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei

Nr.	Name	Datum	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	G.-U. in Calorien in 24 Stunden	Abweichung vom Stan- dardwert in %	Krankheits- bezeichnung
1.	Ris.J.	31. 5. 27	50	158	79	1083	— 26,3	Hypophysen- tumor
		27. 5. 27				1126	— 23,3	
2.	Bie.	18. 2. 28	46	162	66	1125	— 17,9	Hypophysen- tumor
3.	Reil.	28. 2. 28	47	157	56	1161	— 11,1	Hypophysen- tumor
4.	Bru.	13. 1. 28	22	179	87	1796	— 10,6	Encephalitis
5.	Höm.	23. 2. 28	23	158	58	1371	— 1,7	Neurasthenie veget. Neurose
6.	Sun.- Pl.	13. 2. 28	21	175	76	1684	— 8,8	vegetative (vasomotor.) Neurose
7.	Bri.	1. 9. 27	14	148	35	1108	— 9,3	Hysterie
8.	Saw.	14. 5. 27	19	153	54	1362	— 1,4	Lues latens vasomotor. Neurose
		17. 5. 27				1292	— 6,5	
9.	Win.	23. 5. 27	59	182	72	1584	+ 0,8	Lues III (seropositiv) sekund. Anämie
		28. 5. 27				1558	— 0,7	

verschiedenen anderen Erkrankungen.

Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung						Bemerkungen
Minuten nach der Mahlzeit	Steigerung über den 24 Stunden-G.-U. in %	Grundumsatz in Calorien während der Vers. Per.	Flächenwert der dynamischen Steigerung in Calorien	Flächenwert der dynamischen Steigerung in % des G.-U. in der Vers.-Per.	Probe - Mahlzeit	
70'	9,2	142,79	8,754	6,1	200 g Fl.	1 Stunde vor der Grundumsatzbestimmung 0,2 g Chin. hydrochl. per os
130'	8,3				40 g B.	
190'	13,2				80 g Br.	
70'	25,5	147,61	31,266	21,1	200 g Fl.	
130'	23,4				40 g B.	
190'	22,1				80 g Br.	
70'	15,4	—	—	—	200 g Fl.	
130'	17,2				25 g B.	
Versuch 3 unbrauchbar wegen Unruhe						
70'	18,4	153,25	20,806	13,5	200 g Fl.	
130'	14,2				30 g B.	
190'	13,3				40 g Br.	
70'	10,8	237,26	16,349	6,9	200 g Fl.	
130'	7,2				30 g B.	
190'	9,5				60 g Br.	
70'	14,4	180,43	25,81	14,3	200 g Fl.	
130'	18,6				35 g B.	
190'	18,9				60 g Br.	
70'	13,5	222,51	24,374	10,9	200 g Fl.	
130'	15,2				40 g B.	
190'	12,4				80 g Br.	
70'	22,9	120,68	38,906	32,2	200 g Fl.	
130'	56,8				20 g B.	
160'	39,2				35 g Br.	
70'	7,9	179,5	12,44	6,9	200 g Fl.	
130'	15,9				40 g B.	
160'	0,5				80 g Br.	
70'	14,1	—	—	—	200 g Fl.	1 Stunde vor der Grundumsatzbestimmung 0,1 g Chin. hydrochl. per os
130'	19,5				40 g B.	
190'	22,0				nach 3 Stunden unruhig	
70'	8,8	209,18	21,106	10,1	200 g Fl.	
130'	17,4				40 g B.	
190'	16,9				80 g Br.	
70'	12,7	205,42	24,378	11,8	200 g Fl.	1 Stunde vor der Grundumsatzbestimmung 0,2 g Chin. hydrochl. per os
130'	21,6				40 g B.	
190'	9,2				80 g Br.	

Tabelle 3

Nr.	Name	Datum	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	G.-U. in Calorien in 24 Stunden	Abweichung vom Stan- dardwert in %	Krankheits- bezeichnung
		19. 7. 27				1543	— 1,7	
10.	Hol.	27. 7. 27	27	168	61	1557	— 0,4	Morbus Banti
11.	Kro.	2. 4. 27	35	158	68	1410	— 1,6	Osteomalacie
12.	Hey.	11. 1. 28	29	160	66	1397	— 3,4	Morbus Addison
		17. 1. 28				1391	— 3,8	
		9. 2. 28			65	1530	+ 6,5	
13.	Bet.	25. 4. 27	7	122	23	1004	+ 1,7	Diabetes mellitus
14.	Kön.	23. 4. 27	50	162	59	1308	— 3,2	Diabetes mellitus
		18. 5. 27			62	1615	+ 16,6	
		20. 5. 27			62	1668	+ 20,4	
15.	Blo.	21. 1. 28	33	164	53	1305	— 6,3	Leicht aktive Hilus- tuberkulose (fieberfrei)
		1. 2. 28				1313	— 5,7	
		4. 2. 28			54,5	1351	— 4,5	

(Fortsetzung).

Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung						Bemerkungen
Minuten nach der Mahlzeit	Steigerung über den 24 Stunden-G.-U. in %	Grundumsatz in Calorien während der Vers.-Per.	Flächenwert der dynamischen Steigerung in Calorien	Flächenwert der dynamischen Steigerung in % des G.-U. in der Vers.-Per.	Probe-Mahlzeit	
70'	19,9	203,65	28,934	14,2	200 g Fl.	Nach 6 Höhen- sonnen- bestrahlungen
130'	13,4				40 g B.	
190'	24,4				80 g Br.	
70'	14,6	205,029	27,850	13,5	200 g Fl.	
130'	20,7				40 g B.	
190'	17,1				60 g Br.	
70'	28,0	185,603	33,979	18,3	200 g Fl.	
130'	21,6				40 g B.	
190'	17,3				80 g Br.	
70'	6,7	183,966	10,572	5,7	200 g Fl.	
130'	7,2				15 g B.	
190'	7,4				30 g Br.	
70'	5,8	183,407	7,375	4,2	200 g Fl.	
130'	4,8				15 g B.	
190'	7,4				15 g Br.	
70'	11,2	210,715	17,641	8,7	200 g Fl.	
130'	11,4				20 g B.	
190'	10,4				30 g Br.	
70'	26,7	146,416	32,362	22,1	200 g Fl.	
130'	32,6				40 g B.	
210'	8,4				80 g Br.	
70'	43,5	227,273	92,647	40,7	200 g Fl.	An den Tagen vorher tgl. 40 Einh. Insulin subc. 2 × 20 mg Synthalin per os
130'	42,9				40 g B.	
190'	60,5				80 g Br.	
250'	40,5					
70'	16,2	213,347	20,570	9,6	200 g Fl.	1 Stunde vor der Grundumsatz- bestimmung 0,2 Chin. hydrochl. per os
130'	12,1				40 g B.	
190'	4,6				80 g Br.	
70'	8,6	220,248	16,015	7,2	200 g Fl.	Grundumsatz wahrscheinlich etwas zu hoch
130'	12,8				40 g B.	
190'	12,6				80 g Br.	
70'	19,8	171,965	23,669	13,7	200 g Fl.	
130'	18,3				40 g B.	
190'	20,6				80 g Br.	
70'	22,7	173,031	32,179	18,5	200 g Fl.	
130'	26,8				40 g B.	
190'	18,5				80 g Br.	
70'	13,9	178,334	32,147	18,0	200 g Fl.	vom 1. 2.—3. 2. 28. einschl. tgl. 3 × 1 Tabl. Ephetonin
130'	28,9				40 g B.	
190'	22,3				80 g Br.	

Tabelle 3

Nr.	Name	Datum	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	G.-U. in Calorien in 24 Stunden	Abweichung vom Stan- dardwert in %	Krankheits- bezeichnung
16.	Jas.	19. 5. 27	36	174	68	1836	+ 12,6	Neurasthenie, leichter Hyperthy- reoidismus(?). Abgeheilte Bruch der Lenden- wirbelsäule

Fall 12, einem Morbus Addison, liegen sie ausgesprochen niedrig. Der Vollständigkeit halber mag noch auf den hohen und langen Ausschlag in Fall 14 (erste Versuchsreihe) und auf den weniger hohen und schneller abklingenden in Fall 13 hingewiesen werden, die beide einen Diabetes mellitus unter der Insulin- bzw. Synthalinbehandlung betrafen.

Vergleichen wir die bei Fettleibigen gefundenen Werte der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung mit denen bei Nichtfettsüchtigen, also z. B. den vegetativen Neurosen, so finden wir, daß von einer charakteristischen Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Wirkung bei der Fettsucht nicht die Rede sein kann. Eine besondere Stellung nehmen nur die Fälle von Myxödem ein, in denen sich leicht herabgesetzte Werte fanden. Danach kann also der Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung kein ausschlaggebender Einfluß bei der Entstehung der Fettsucht im allgemeinen eingeräumt werden. Da, wo sie wirklich erniedrigt ist, fördert sie allerdings den Ansatz von Körpersubstanz und kann sie eine wesentliche Ursache der Fettsucht werden. Es zeigt sich aber auch, wenn man von der Frage der Fettsuchtgenese absieht, in differentialdiagnostischer Hinsicht kein für irgendeine Gruppe der Fettsucht charakteristisches Verhalten. Insbesondere zeigt die sichere hypophysäre, bzw. cerebrale Fettsucht Nr. 53 keinen charakteristisch niedrigeren Ausschlag der dynamischen Wirkung als die übrigen Fälle, wie man es nach der oben angeführten Ansicht von Plaut eigentlich erwarten sollte. Eine Bestätigung dieser Ansicht scheint allerdings Fall 56 zu bedeuten. Gegen ihre Allgemeingültigkeit sprechen wiederum die Ergebnisse bei den untersuchten Hypophysentumoren.

Was die Bedeutung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung für die Genese und die Differentialdiagnose der Fettsucht anlangt, decken sich die gefundenen Ergebnisse durchaus mit denen von Lauter und Lublin mitgeteilten.

C. Die spezifisch-dynamische Wirkung bei der Basedowschen Krankheit und den Hyperthyreosen.

a) Ergebnisse und Vergleich mit den Befunden der Tabellen 2 und 3.

Bevor auf die Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung näher eingegangen wird, sollen in folgender Übersichtstabelle 4

(Fortsetzung).

Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung						Bemerkungen
Minuten nach der Mahlzeit	Steigerung über den 24 Stunden-G.-U. in %	Grundumsatz in Calorien während der Vers.-Per.	Flächenwert der dynamischen Steigerung in Calorien	Flächenwert der dynamischen Steigerung in % des G.-U. in der Vers.-Per.	Probe-Mahlzeit	
70'	7,0	114,799	19,914	17,2	200g Fl. 40g B. 80g Br.	
130'	19,2					
190'	11,8					

die Untersuchungsergebnisse an 14 Fällen von Basedowscher Krankheit bzw. von Hyperthyreoidismus wiedergegeben werden. Es handelt sich hierbei teils um einmalige, teils um mehrmalige Untersuchungen in kürzeren und längeren Zeitabständen.

Zunächst fällt auf, daß Fall 1 in der ersten Versuchsreihe bei einer ausgesprochenen Steigerung des Grundumsatzes von +42,5% ähnlich Fall 3 bei einer Grundumsatz-Steigerung von +48,2%, schließlich Fall 8 mit einem Grundumsatz von +28,6% einen ähnlichen Ausschlag der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zeigen, wie er sich bei einigen Fettsuchtfällen und bei den Neurosen fand. Auch die prozentuale Steigerung, als Flächenwert ausgedrückt, bewegt sich in ähnlichen Grenzen, nämlich zwischen 9,6% und 12,2%. In Fall 2, 5 und 10 finden sich bei Grundumsatz-Steigerungen von etwa +26% bis +49% auffallend niedrige Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. In den übrigen Fällen sinkt entweder die Kurve von mittleren Werten sehr schnell auf niedrige ab oder sie zeigt einen nur sehr kurz dauernden Auf- und Abstieg. Eine Ausnahme macht Fall 7. Hier erreicht die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung relativ hohe Werte. Zu beachten ist, daß in diesem Fall unter Röntgenbestrahlung der Grundumsatz bereits auf normale Werte abgesunken ist. Besondere Verhältnisse liegen auch im letzten Fall der Tabelle (Nr. 14) vor. Hier finden sich nach der ersten Stunde Werte wie etwa in Fall 1 (erste Versuchsreihe) und Fall 6. Nach der zweiten Stunde liegt jedoch die Zahl mit 33,3% wesentlich höher als in der Mehrzahl der übrigen Fälle. Es zeigt sich hier eine Schwierigkeit in der Beurteilung der gefundenen Werte für die dynamische Steigerung, auf die in dem Abschnitt „Methodik“ bereits hingewiesen wurde. Es handelte sich in diesem Fall um eine schwere Basedowsche Krankheit bei einem Manne. Es bestanden ausgesprochener Exophthalmus mit positivem Gräfeschen und Möbiusschen Zeichen, sehr gesteigerte allgemeine Erregbarkeit und erhebliche kardiovaskuläre Beschwerden. Der Kranke fing schon nach der zweiten Stunde an, unruhig zu werden, so daß von einem dritten Versuch abgesehen werden mußte. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß die gefundene Zahl nach der zweiten Stunde infolge der beginnenden Erregung und Unruhe zu hoch ausgefallen ist. Der zweiten Versuchsreihe bei diesem Kranken ist eine besondere Ernährung voraus gegangen, worauf weiter unten eingegangen werden wird.

Tabelle 4. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung

Laufende Nr.	Name	Datum d. Untersuchung	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Gefunden G.-U. in Calorien in 24 Stunden	Abweichung vom Standardwert in %
1.	Kück.	5. 5. 27	40	155	58,5	1873	+ 42,5
		31. 1. 28			72,5	1707	+ 18,3
		3. 2. 28			72,5	1642	+ 13,8
2.	Tom.	25. 6. 27	33	167	57	2028	+ 49,7
		22. 2. 28	34	167	62	1709	+ 22,1
		6. 3. 28			60,5	1760	+ 26,9
3.	Brü.	14. 4. 27	17	164	74	2398	+ 48,2
		9. 9. 27			74	1979	+ 22,3
4.	Och.	8. 2. 28	18	157	62	2121	+ 43,7
5.	Heg.	10. 2. 28	44	169	70	1814	+ 26,6
6.	Off.	4. 5. 27	34	162	53	2241	+ 71,9
7.	Hül.	26. 4. 27	55	164	68	1451	+ 7,4
		8. 1. 28			70	1338	- 1,9

bei Morbus Basedow und Hyperthyreosen.

Krankheitsbezeichnung	Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung						Bemerkungen
	Minuten nach der Mahlzeit	Steigerung über den 24 Stunden-G.-U. in %	G.-U. in Calorien während d. Vers.-Per.	Flächenwert in Calorien ausgedrückt	Flächenwert in % Steigerung über d. G.-U.	Probe-Mahlzeit	
Morbus Basedow	70'	11,7				200 g Fl.	
	130'	17,1	247,152	27,675	11,2	40 g B.	
	190'	12,6				80 g Br.	
	70'	10,8				200 g Fl.	
	130'	9,0	225,28	18,042	8,0	20 g B.	
	190'	11,3				80 g Br.	
	80'	9,4				180 g Fl.	
	130'	9,4	216,603	11,955	5,5	30 g B.	
	190'	3,0				60 g Br.	
Morbus Basedow	70'	7,1				200 g Fl.	
	130'	4,3	267,77	8,418	3,14	40 g B.	
	190'	4,4				80 g Br.	
	70'	6,1				200 g Fl.	
	130'	7,1	225,733	10,161	4,5	35 g B.	
	190'	8,0				65 g Br.	
	70'	6,5				200 g Fl.	
	130'	2,0	293,217	4,937	1,7	35 g B.	
	190'	1,7				65 g Br.	
240'	6,2						
Morbus Basedow	70'	15,7				200 g Fl.	
	130'	14,1	316,606	38,661	12,2	35 g B.	
	190'	15,5				65 g Br.	
	70'	6,3				200 g Fl.	
	130'	30,2	234,84	30,424	12,9	10 g B.	
	170'	22,5				20 g Br.	
Morbus Basedow	70'	15,5				175 g Fl.	
	170'	11,9	250,51	28,392	11,3	30 g B. 60 g Br.	
		nach 3 Stunden unruhig					
Morbus Basedow	70'	3,9				200 g Fl.	
	130'	2,3	240,76	3,55	1,4	30 g B.	
	190'	1,5				60 g Br.	
Morbus Basedow	70'	12,9				200 g Fl.	
	190'	13,2	295,8	30,87	10,4	40 g B. 80 g Fl.	
Morbus Basedow (wesentlich gebessert durch Röntgen- Bestrahlung)	70'	21,3				200 g Fl.	
	130'	40,3	161,95	36,33	22,4	40 g B.	
	160'	21,5				80 g Br.	
	70'	13,8				200 g Fl.	
	130'	14,5	176,559	18,082	10,2	30 g B.	
190'	12,7				60 g Br.		

Tabelle 4

Laufende Nr.	Name	Datum d. Untersuchung	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Gefunden G.-U. in Calorien in 24 Stunden	Abweichung vom Standardwert in %
8.	Alb.	56	2. 6. 27	70	167	1542	+ 28,6
			9. 6. 27			1451	+ 21,0
9.	Urb.	30. 5. 27	17	162	58,5	1913	+ 31,8
		1. 6. 27				1825	+ 25,8
		4. 6. 27				vorher 1860	+ 28,2
10.	Seg.	24. 2. 28	24	162	79,5	2115	+ 31,8
		7. 3. 28				79,5	2032
11.	Kis.	3. 3. 28	23	178	56	2182	+ 38,7
12.	Fisch.	3. 1. 28	45	176	74	2165	+ 46,5
13.	Kon.	14. 3. 28	50	165	77	1762	+ 20,5
14.	Neu.	27. 4. 28	34	176	56,5	2296	+ 53,6
		3. 5. 28				2181	+ 45,9

(Fortsetzung).

Krankheitsbezeichnung	Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung						Bemerkungen	
	Minuten nach der Mahlzeit	Steigerung über den 24 Stunden-G.-U. in %	G.-U. in Calorien während d. Vers.-Per.	Flächenwert in Calorien ausgedrückt	Flächenwert in % Steigerung über d. G.-U.	Probemahlzeit		
Retrosternale Struma Hyperthyroid.	70'	10,5	203,73	19,58	9,6	200 g Fl.	1 Stunde vor der Grundumsatzbestimmung 0,2 Chin. hydrochl. per os	
	130'	12,2				25 g B.		
	190'	13,7				35 g Br.		
Morbis Basedow	70'	12,2	221,779	30,623	13,8	200 g Fl.		
	130'	9,8				20 g B.		
	190'	27,7				20 g Br.		
	220'	28,0						
	70'	16,7				252,3		29,14
130'	17,4	40 g B.						
190'	9,5	80 g Br.						
Morbis Basedow	70'	21,8	240,732	58,388	24,3	200 g Fl.	1 Stunde vor der Grundumsatzbestimmung 0,2 g Chinin. hydrochl. per os	
	100'	24,9				40 g B.		
	130'	33,3				Kopfschmerzen		
	190'	34,6				leichtes Schwindelgefühl		
	70' später	1796				Calorien = + 23,7% n.		H. B.
„	160' „	2111	„ = + 45,4% n.	H. B.	ohne Probemahlzeit			
„	220' „	1952	„ = + 34,5% n.	H. B.				
Morbis Basedow	70'	4,5	279,214	12,013	4,3	200 g Fl.		Starke kardiovaskuläre Störungen. Versuch 1 wegen Übelkeit, Schwitzen und Herzklopfen abgebrochen
	130'	6,4				35 g B.		
	190'	9,8				60 g Br.		
Morbis Basedow	70'	28,8	267,412	34,198	12,8	200 g Fl.		
	130'	6,6				40 g B.		
	190'	9,8				80 g Br.		
Morbis Basedow	70'	—	—	—	—	200 g Fl.		
	130'	15,1	—	—	—	40 g B.		
	190'	0,8	—	—	—	80 g Br.		
Morbis Basedow	70'	5,5	286,991	15,027	5,2	200 g Fl.	3. Versuch wegen Unruhe und schlechter Atmung abgebrochen	
	130'	12,2				40 g B.		
	190'	4,1				80 g Br.		
Struma basedowifacata, chron. Nephrosklerose	70'	14,1	232,56	26,495	11,4	200 g Fl.		
	130'	16,2				35 g B.		
	190'	9,4				50 g Br.		
Morbis Basedow	70'	11,9	207,437	28,952	13,9	200 g Fl.		
	130'	33,3				40 g B.		
	190'	37,3				80 g Br.		
Morbis Basedow	70'	28,5	288,101	74,399	25,8	200 g Fl.		
	130'	28,1				40 g B.		
	190'	37,3				80 g Br.		

Abgesehen von diesen besonderen Fällen liegt jedenfalls durchschnittlich die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei den untersuchten Basedowfällen niedriger als bei den übrigen untersuchten Krankheiten.

Vergleicht man nun die Verhältnisse bei den Basedowkranken Nr. 3 (erste Versuchsreihe), Nr. 4, Nr. 8 und Nr. 1 (erste Versuchsreihe) in Tabelle 4 mit denen bei den Hypothyreosen Nr. 46, 47 und 48 der Tabelle 2, so zeigt sich, daß zwar in diesen Fällen die Werte bei den Hypothyreosen etwas niedriger liegen als bei den Hyperthyreosen. Bei einem Teil der übrigen Basedowfälle aber, so in Nr. 5, 10, 12 und 2, sowie auch in der dritten Versuchsreihe von Nr. 1, liegen die Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung entweder ähnlich niedrig oder niedriger als diejenigen bei den Hypothyreosen. Ein für die eine oder andere Gruppe der Fälle charakteristischer Verlauf der Kurve läßt sich hierbei nicht feststellen. Diese Tatsache gibt zu einigen Erwägungen Anlaß.

b) Allgemeine kritische Erörterungen.

Es ist immerhin auffallend, daß bei zwei Krankheitsbildern, die so vollkommen gegensätzliche Züge aufweisen wie Basedowsche Krankheit und Myxödem, und von denen die erstere allgemein auf eine Überfunktion mehr als eine Dysfunktion der Schilddrüse, die letztere auf eine ausgesprochene Insuffizienz der Schilddrüse und auf einen mehr oder weniger hochgradigen Mangel ihres spezifischen Inkrets zurückgeführt werden, daß diese beiden Krankheiten keine eindeutigen Unterschiede in ihrer dynamischen Reaktion auf den Nahrungsreiz aufweisen. Gerade wenn man, wie es von den neueren Untersuchern in erster Linie geschieht, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung geradezu mit einer pharmakodynamischen Reaktion vergleicht, würde man bei dem Basedowkranken mit seiner erheblich gesteigerten Labilität und Erregbarkeit, dem starken Ausschlag seines Sauerstoffverbrauchs und seinem verzögerten Abklingen auf psychische Reize sowie auf Muskelarbeit, auch einen entsprechend höheren Ausschlag des dynamischen Nahrungsreizes erwarten. Hinsichtlich des Einflusses seelischer Erregung auf den Sauerstoffverbrauch bei Basedowkranken wurden bereits oben eigene Beobachtungen mitgeteilt. Über den abnorm vermehrten Sauerstoffverbrauch nach Muskelarbeit liegen eine Reihe Untersuchungen u. a. von Kisch (62) und Glose (63) vor. Ich selbst fand diese Beobachtungen in einigen Fällen bestätigt. Im Gegensatz zu all diesen Tatsachen sollte man beim Myxödem mit seiner allgemein herabgesetzten Erregbarkeit, seiner trägen Reaktion auf seelische Reize, der allgemeinen Herabsetzung seiner Lebensvorgänge, wie er in dem niedrigen Grundumsatz zum Ausdruck kommt, seiner anscheinend geringeren Ansprechbarkeit auf körperliche Arbeit auch eine entsprechend herabgesetzte dynamische Nahrungswirkung erwarten. Einen erheblich geringeren und schnell abklingenden Mehrverbrauch von Sauerstoff nach Muskelarbeit konnte ich gelegentlich bei einem Myxödem beobachten.

Wie oben dargelegt, liegt also eine solche Gegensätzlichkeit hinsichtlich der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei beiden Krankheitsgruppen nicht vor.

Es muß an dieser Stelle auch auf gewisse theoretische Schwierigkeiten in der Beurteilung der gefundenen Umsatzwerte hingewiesen werden. Die dynamische Nahrungswirkung wird auf den Grundumsatz als Basis bezogen und in

Prozenten des Grundumsatzes zahlenmäßig ausgedrückt. Nun ist diese Basis bei Stoffwechselgesunden ein normaler, im allgemeinen mit den Harris-Benediktschen Zahlen übereinstimmender Grundumsatz. Beim Basedowkranken liegt aber dieser Grundumsatz abnorm hoch und beim Myxödem abnorm niedrig. Wenn man nun lediglich die Vorstellung von der Reaktionsfähigkeit des Organismus bzw. von seiner Erregbarkeit für den Nahrungsreiz zugrunde legt, so könnten, rein theoretisch gedacht, übereinstimmende Zahlen bei einem normalen, erhöhten oder herabgesetzten Grundumsatz doch ein verschiedenes Verhalten zum Ausdruck bringen. Nämlich die gleich große Zahl könnte beim träge reagierenden Organismus mit erniedrigtem Grundumsatz doch Ausdruck einer größeren dynamischen Wirkung als beim Normalfall sein, und andererseits würde dieselbe Zahl bei gesteigerter Erregbarkeit mit erhöhtem Grundumsatz eine herabgesetzte dynamische Wirkung anzeigen. Man wird also den ganzen Komplex der Bedingungen berücksichtigen müssen, von denen der Ausschlag der spezifisch-dynamischen Wirkung abhängt.

D. Die Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung.

a) Die Ansicht von Pollitzer und Stolz. Kurze, vorläufige Erörterung an den Basedowfällen.

Wie bereits in dem ersten Teil der Arbeit erwähnt, wurde die niedrige spezifisch-dynamische Wirkung in einigen Basedowfällen von Pollitzer und Stolz unter Hinweis auf den hohen Grundumsatz erklärt. Plaut hingegen will hierfür den herabgesetzten Ernährungszustand verantwortlich machen. Besteht nun überhaupt die Annahme von Pollitzer und Stolz von der gesetzmäßigen Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung zurecht? Auf die immerhin ziemlich zahlreichen Ausnahmen, die diese Autoren von ihrem Gesetz machen, wurde bereits oben hingewiesen. Hier soll nun an Hand der eigenen Untersuchungsergebnisse einmal dieser Frage nachgegangen werden. Pollitzer und Stolz behaupten, daß mit steigendem Grundumsatz die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung zwar prozentual absinke, daß aber ihre absolute Höhe, gemessen am absoluten Sauerstoffverbrauch, ziemlich konstant bleibe. Es sei schon hier ausdrücklich darauf hingewiesen, daß bei ihren Untersuchungen die Grundumsatzsteigerung durch Thyreoidinwirkung erreicht wurde.

Zunächst scheint die Tatsache, daß in der Mehrzahl der Basedowfälle in Tabelle 4 die Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung im ganzen niedriger liegen als bei den verschiedenen Fällen mit normalem Grundumsatz aus Tabelle 2 und 3, eine gewisse Bestätigung der Ansicht von Pollitzer und Stolz zu bedeuten. Vergleichen wir nun in den Fällen 1 und 2 aus Tabelle 4, in denen die spezifisch-dynamische Wirkung in größeren Zeitabständen untersucht wurde, die Zahlen der einzelnen Versuchsreihen miteinander, so zeigt sich, daß wenigstens bei diesen Basedowkranken mit fallendem Grundumsatz die prozentuale Höhe der spezifisch-dynamischen Wirkung keineswegs ansteigt, sondern daß sie im Gegenteil eher noch absinkt. Ein ähnliches Verhalten findet sich in Fall 7. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, daß es sich um einen unter der Behandlung (Röntgenbestrahlung) wesentlich gebesserten Fall mit nunmehr normalem Grundumsatz handelt. Weiterhin zeigt ein Vergleich

dieser Fälle mit Fall 4, 6, 8 und 9, daß mit der mehr oder weniger großen Steigerung des Grundumsatzes über die Norm nicht notwendigerweise auch die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung fallen oder ansteigen muß. Entweder besitzt also die von Pollitzer und Stolz behauptete Gesetzmäßigkeit keine Allgemeingültigkeit oder aber beim Basedowkranken liegen ganz besonders komplizierte Verhältnisse vor und die gefundenen Ergebnisse sind die Resultate einer großen Reihe verschiedener Faktoren.

b) Verhältnisse bei der Grundumsatzsteigerung durch Schilddrüsenpräparate.

Zum Vergleich mögen einige Fälle der Tabelle 2 und 3 herangezogen werden, in denen die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei erhöhtem Grundumsatz untersucht wurde, und zwar war in diesen Fällen die Grundumsatzsteigerung durch eine Inkretan-, bzw. Thyreoidin- oder Thyroxinbehandlung herbeigeführt. In diesen Fällen scheint eine gewisse gesetzmäßige Beziehung zwischen Höhe des Grundumsatzes und Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zu bestehen.

In Fall 17, Tabelle 2 ist unter der Inkretanbehandlung der Grundumsatz von $-17,2\%$ auf $-4,8\%$, also um rund 12% angestiegen, die prozentualen Werte der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung dagegen sind im ganzen abgesunken. Ebenso liegen in Fall 4 Tabelle 2 die Werte der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nach Anstieg des Grundumsatzes unter der Thyroxinwirkung deutlich niedriger als vorher. In beiden Fällen macht diese Erniedrigung, wie ein Vergleich der Flächenwertzahlen in der letzten Rubrik der Tabelle ergibt, annähernd die Hälfte des vorherigen Wertes aus. Ein ganz gleichsinniges Verhalten zeigt Fall 53 der Tabelle 2, der eine Dystrophia adiposo-genitalis betrifft. Hier beträgt die Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nach der Grundumsatzsteigerung durch Thyreoidin noch beträchtlich mehr als die Hälfte des vorherigen Wertes bei niedrigem Grundumsatz. Auch in Fall 37 Tabelle 2 geht ein weiterer Anstieg des Grundumsatzes mit einer Erniedrigung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung einher. In diesen Zusammenhang lassen sich schließlich noch die Fälle einreihen, in denen offenbar die anfangs ermittelte Grundumsatzzahl zu hoch lag, d. h. in denen der Nüchternruheumsatz höchstwahrscheinlich infolge der vermehrten Herz-tätigkeit und gleichzeitiger allgemeiner Erregung bereits gesteigert war. So findet sich in der ersten Versuchsreihe von Fall 26, Tabelle 2 bei relativ hohem Grundumsatz von $+10,4\%$ eine niedrige spezifisch-dynamische Eiweißwirkung und noch ausgesprochener dasselbe Verhältnis in der zweiten Versuchsreihe von Fall 34, Tabelle 2.

Aus der zweiten Versuchsreihe in Fall 26, Tabelle 2 geht wieder die störende Einwirkung allgemeiner Unruhe und subjektiver, insbesondere von Herzbeschwerden hervor. Denn, wie aus der kurzen Dauer der Inkretanverabreichung für nur 8 Tage ersichtlich, wurde hier das Präparat wegen unangenehmer Nebenwirkungen wieder abgesetzt. Die vorliegende Gaswechseluntersuchung wurde am letzten Tage der Inkretanverabreichung vorgenommen. Bei mehreren der obigen Fälle ist jedoch eine wichtige Einschränkung zu machen.

c) Der Einfluß der Ernährung in diesen Fällen.

Ein Teil dieser mit Inkretan oder Thyreoidinpräparaten behandelten Kranken suchte wegen Herzinsuffizienzerscheinungen im Gefolge ihrer Fettleibigkeit die Klinik auf. In diesen Fällen war eben Zweck der Inkretanbehandlung, nach kompensierter Herzfähigkeit eine Entfettung zu erreichen. Zur Unterstützung der Schilddrüsenwirkung mußte deshalb gleichzeitig eine Beschränkung der Calorienzufuhr vorgenommen werden. Wie im ersten Teil ausgeführt, kann aber Calorienbeschränkung, d. h. also eine Unterernährung zu einem Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung führen. Es könnte also in obigen Fällen die erniedrigte dynamische Wirkung bei steigendem Grundumsatz mitbedingt sein durch die gleichzeitig durchgeführte calorische Unterernährung. Bei dem Patienten Schr. (Fall 17, Tabelle 2), der in erster Linie wegen *Tabes dorsalis* mit gastrischen Krisen in klinischer Behandlung stand, bei dem aber abgesehen von den zeitweise auftretenden Magenkrisen, im übrigen eine geregelte Magen-Darmtätigkeit bestand, wurde in der Zeit vom 13. 3. bis 29. 3. 1927 eine Kost verabreicht, die an Caloriengehalt ungefähr seinem vorher festgestellten Ruhenüchternumsatz entsprach. Sie enthielt etwa 1640—1680 Calorien, also rund 16—17 Calorien pro kg. Körpergewicht; da der Kranke dauernd außer Bett war, also zweifellos merklich weniger als seinen wirklichen Calorienbedarf. Die Kost setzte sich ungefähr zusammen aus 85—90 g Eiweiß, 65—67 g Fett und 100—105 g Kohlenhydraten in Form von Fleisch, Wurst, Eiern, Käse, Brot, Butter und Gemüse. Es war also auch der Eiweißbedarf mit etwa 13—14 g Stickstoff in der Nahrungszufuhr nur knapp gedeckt.

Im Fall der *Dystrophia adiposo-genitalis* Nr. 53, Tabelle 2 wurde die Calorienzufuhr in der Zeit vom 19. 8. bis 2. 9. 1927 bis auf rund 1200 Calorien täglich beschränkt. Sie erreichte also noch nicht den Calorienwert des Ruhennüchternumsatzes. Die Kost wurde so zusammengesetzt, daß sie in der Hauptsache in Form von Fleisch, Wurst, Käse und Eiern etwa 90—100 g Eiweiß, also rund 14—15 g Stickstoff enthielt. Da der Kranke während dieser Ernährungsperiode vom 16. 8. bis 2. 9. 1927 zeitweise ambulant behandelt wurde, läßt es sich nicht mit Sicherheit ausschließen, ob er bei dem meist großen EBbedürfnis Fettsüchtiger nicht doch zu Hause mehr gegessen hat.

In Fall 38, Tabelle 2 handelte es sich um Fettsucht mit Herzinsuffizienz und alten Venenthrombosen an den Beinen. Nach erfolgter Kreislaufkompensation wurde hier in der Zeit vom 22. 3. bis 4. 6. 1927 eine Calorienbeschränkung durchgeführt, und zwar wurden in dieser Zeit etwa täglich 1100—1600 Calorien verabreicht, mit rund 80—100 g Eiweiß, also rund 13—16 g Stickstoff. Das Körpergewicht sank während dieser Periode von 76 kg auf 67,6 kg. Es ist in diesen Fällen auch zu berücksichtigen, daß das Defizit an Calorien in der Nahrungszufuhr mit steigendem Grundumsatz noch größer wurde.

Auch bei dem Patienten Nr. 29, Tabelle 2, bei dem eine konstitutionelle Fettsucht mit gleichzeitiger Hypertonie und Herzinsuffizienz bestand, wurde in der Zeit vom 25. 2. bis 7. 4. 1927 eine Entfettungskost verabreicht und zwar von einem sehr niedrigen Caloriengehalt mit rund 800—1000 Calorien täglich. Die Eiweißzufuhr blieb in diesem Fall mit rund 40—50 g und nur in der letzten Woche mit 70—80 g erheblich unter dem Bedarf an Stickstoff. Das Körpergewicht sank während dieser Periode der Unterernährung bei gleichzeitiger

Inkretanbehandlung von 100,5 kg auf 93,5 kg. Wie ein Vergleich der Daten in den angeführten Fällen ergibt, fallen sämtliche Untersuchungsreihen bei diesem Kranken in die Periode der calorischen Unterernährung.

Bei der Patientin Ris. Nr. 26, Tabelle 2, bei der konstitutionelle Fettsucht mit Herzinsuffizienz vorlag, wurde in der Zeit vom 26. 4. bis 13. 5. 1927 eine Entfettungskost verabreicht, die rund 1000—1600 Calorien täglich enthielt bei einer wiederum niedrigen Eiweißzufuhr von rund 55—70 g und nur in der Zeit vom 11. bis 13. 5. 1927 von etwa 140 g, 97 g und 84 g Eiweiß täglich. An diesen letzteren Tagen waren die zugehörigen Gesamtcalorienzufuhren 1946, 1682 und 1329 täglich. Das Körpergewicht sank während dieser Zeit von 124 auf 120 kg.

Bei der Patientin Pel. Nr. 27, Tabelle 2, bei der Fettsucht bei gleichzeitigem chronischen Muskelrheumatismus bestand, enthielt eine Entfettungskost in der Zeit vom 29. 4. bis 13. 5. 1927 etwa 1100—1700 Calorien täglich bei einer Eiweißzufuhr von rund 40—80 g. Das Körpergewicht sank hierbei von 87,5 auf 86 kg. Bei diesen letzteren Fällen 29, 27 und 26 aus Tabelle 2 fällt nun auf, besonders in Fall 29, bei dem die tägliche Calorienzufuhr sehr niedrig gehalten wurde, daß trotz dieser calorischen Unterernährung sich keine wesentliche Erniedrigung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung erkennen läßt. Der Wert der Zahlen in Fall 26 wird allerdings aus den bereits oben hierzu gemachten Einschränkungen beeinträchtigt. Bemerkenswert ist in Fall 29 und 27, daß hier unter der Inkretan- bzw. Schilddrüsenverabreichung keine nennenswerte Steigerung des Grundumsatzes eingetreten ist, daß also in diesen Fällen Inkretan und Schilddrüsenpräparate wahrscheinlich wirkungslos waren. Das abweichende Verhalten dieser letzteren Fälle kann darin begründet sein, daß in den Fällen, in denen eine Grundumsatzsteigerung unter der Schilddrüsenbehandlung zustande kam, das Caloriendefizit der Entfettungskost gegenüber dem Bedarf in dem Maße größer wird, in dem der Umsatz ansteigt; daß also auf diese Weise eine besonders ausgesprochene calorische Unterernährung gegenüber den Fällen mit unbeeinflusstem Grundumsatz zustande kam.

Um diesen etwaigen Einfluß einer calorischen Unterernährung auf die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung auszuschalten wurde im Falle Thi. Nr. 4, Tabelle 2 während der Thyroxinbehandlung eine Kost von reichlichem Caloriengehalt verabreicht, wie sie aus folgender Zusammenstellung in Tabelle 5 ersichtlich ist.

Tabelle 5. Übersicht der Kostverordnung zu Fall 4, Tabelle 2.

Datum	Eiweiß	N g	Fett g	Kohlehydrate g	Calorien
16. 2. 28	93,4	14,9	126,2	182,4	2369,7
17. 2. 28	90,9	14,5	126,7	96,3	2036,7
18. 2. 28	107,0	17,1	134,5	189,0	2558,2
19. 2. 28	dieselbe Kost wie am 18. 2. 28				
20. 2. 28	dieselbe Kost wie am 18. 2. 28				
21. 2. 28	dieselbe Kost wie am 18. 2. 28				
22. 2. 28	dieselbe Kost wie am 18. 2. 28				

Die obige Kost enthält bei ausreichenden Calorien insbesondere auch ausreichende Stickstoffmengen. Von einer stärkeren Überernährung mußte hierbei

andererseits wieder abgesehen werden, weil sonst eine sekundäre dynamische Wirkung sich in einem Anstieg der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung hätte geltend machen können. Die Patientin war leider über den 22. 2. 1928 hinaus nicht zu einem weiteren klinischen Aufenthalt zu bewegen. Sie wurde mit einer Kostverordnung von etwa derselben Zusammensetzung und von derselben Calorien- und Eiweißzahl entlassen und setzte die Thyroxinmedikation mit täglich 2×1 Tablette per os zu Hause fort. Eine Nachuntersuchung am 13. 3. 1927 ergab die Zahlen der 2. Versuchsreihe. Es zeigt sich also, daß auch bei calorisch ausreichender, sogar reichlicher Ernährung gleichzeitig mit dem Anstieg des Grundumsatzes unter Thyroxinwirkung die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung prozentual absinkt.

d) Prozentuale und absolute Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung in diesen Fällen.

Daß in der Tat die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nur prozentual gemessen an der Höhe des Grundumsatzes absinkt, daß dagegen die absolute Größe des Sauerstoffverbrauchs an den einzelnen Zeitpunkten der Kurve, die die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung darstellt, einigermaßen konstant bleibt, scheint deutlich aus beiden folgenden Kurvenpaaren hervorzugehen, deren eines den Ablauf der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung in Fall 17, Tabelle 2 und deren anderes den in Fall 53, Tabelle 2 wiedergibt.

Die folgende Abb. 2 zeigt den Verlauf der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung vor der Inkretanbehandlung, Abb. 3 den Verlauf nach der Inkretanbehandlung in Fall 17, Tabelle 2.

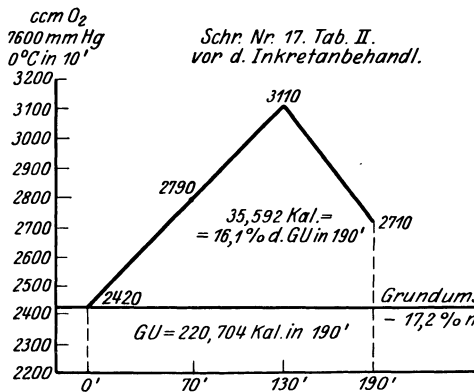


Abb. 2.

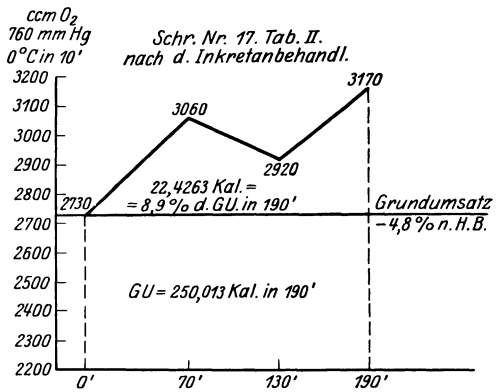


Abb. 3.

Abb. 2 und 3. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung unter Inkretanbehandlung.

In Abb. 4 ist der Verlauf der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung vor der Thyreoidinbehandlung, in Abb. 5 nach der Thyreoidinbehandlung in Fall 53. Tabelle 2 dargestellt.

Zählt man, um eine einigermaßen anschauliche Vorstellung von der gesamten Calorienproduktion während der Versuchsperiode zu gewinnen, den Grundumsatz in Calorien und den Calorienzuwachs infolge der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zusammen, so erhält man in

- Abb. 2 vor der Inkretanbehandlung etwa 256,3 Calorien in 190'
- „ 3 nach der Inkretanbehandlung „ 272,4 „ „ 190'
- „ 4 vor der Thyreoidinbehandlung „ 237,6 „ „ 190'
- „ 5 nach der Thyreoidinbehandlung „ 267,6 „ „ 190'

In beiden Fällen ist also trotz prozentuaelem Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung die Gesamtcalorienproduktion während der Versuchsperiode nicht nur dieselbe geblieben, sondern sogar noch etwas angestiegen.

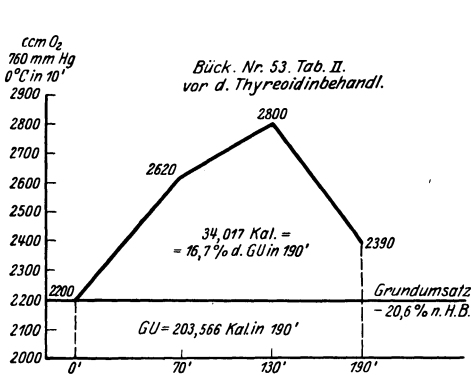


Abb. 4.

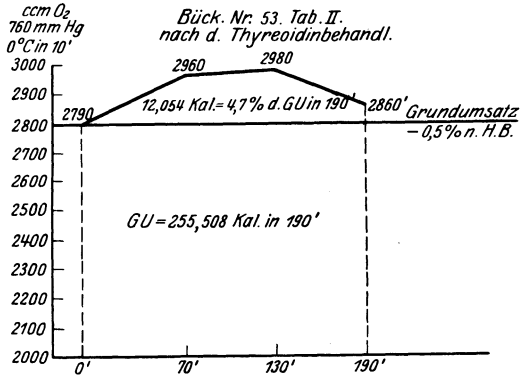


Abb. 5.

Abb. 4 u. 5. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung unter Thyreoidinbehandlung.

Etwas anders liegen die Verhältnisse in Abb. 6 und 7. Abb. 7 gibt den Verlauf der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung vor der Inkretan- bzw.

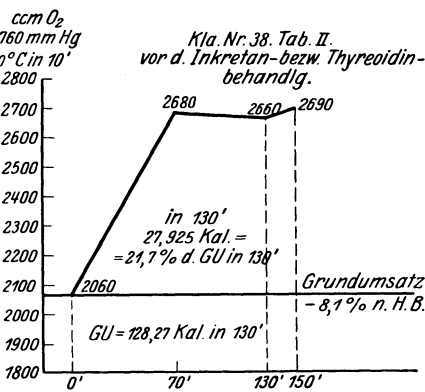


Abb. 6.

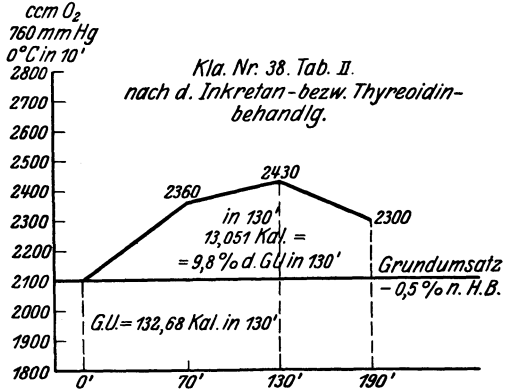


Abb. 7.

Abb. 6 u. 7. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung unter Inkretan- und Thyreoidinbehandlung.

Thyreoidinbehandlung, Abb. 7 den nach der Inkretan- bzw. Thyreoidinbehandlung in Fall 38, Tabelle 2 wieder.

Eine analoge Berechnung wie oben ergibt hier in

- Abb. 6 vor der Inkretan- bzw. Thyreoidinbehandlung . . . etwa 156,2 Calorien in 130'
- „ 7 nach der Inkretan- bzw. Thyreoidinbehandlung . . . etwa 145,7 Calorien in 130'

Es wurde hier mit Rücksicht auf die kürzere Versuchsperiode der ersten Versuchsreihe eine Zeit von 130 Minuten zugrunde gelegt. Wie aus dem Verlauf

beider Abbildungen ersichtlich, würde sehr wahrscheinlich bei einer Versuchsdauer von 190 Minuten im zweiten Fall die Differenz nach unten noch größer werden. Es mag noch kurz bemerkt werden, daß der auffallend geringe Abstand der beiden den Grundumsatz darstellenden Linien trotz einer Differenz der Grundumsatzwerte von 7,6% sich daraus erklärt, daß zwischen den beiden Versuchstagen ein Gewichtsverlust von 7 kg eingetreten ist, mithin auch im zweiten Falle der Sollgrundumsatz tiefer liegt. In Abb. 6 und 7 zeigt sich also im Gegensatz zu den Abb. 2 bis 5 mit steigendem Grundumsatz ein nicht nur prozentuales, sondern auch absolutes Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung.

Von besonderem Interesse sind die Verhältnisse im Falle 49, Tabelle 2. Er betrifft einen Beamten mit den ausgesprochenen Anzeichen eines hochgradigen Myxödems, mit aufgeschwemmtem Aussehen, pastöser, blasser Haut, wechselndem leichtem Lidödem ohne nachweisbare Veränderungen von seiten der Nieren, Neigung zu Wasserretention und einer stark beeinträchtigten körperlichen und vor allem geistigen Leistungsfähigkeit, außerdem leichteren Kreislaufbeschwerden. Bestätigt wurde die klinische Diagnose durch die beträchtliche Erniedrigung des Grundumsatzes auf — 31,7%. Bemerkenswert ist hier die noch niedriger liegende Grundumsatzzahl der zweiten Versuchsreihe mit — 39,1%. Diese Zahl wurde gefunden, nachdem eine kurze Röntgenbestrahlung der Schilddrüse mit 10% H. E. D. 2 Tage voraufgegangen war. Sie war als eine Reizbestrahlung beabsichtigt, hatte aber nicht diesen Erfolg, sondern führte zu einem noch weiteren Absinken des Grundumsatzes. Es soll dies hier kurz erwähnt werden, mit Rücksicht auf eine weiter unten folgende Erörterung zur Röntgenbestrahlung der Schilddrüse.

Aus der dritten und vierten Versuchsreihe dieses Falles geht deutlich hervor, daß eine Grundumsatzsteigerung durch Thyroxin nicht in jedem Falle mit einem Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung einhergehen muß. Es zeigt sich hier vielmehr bei einer beträchtlichen Grundumsatzsteigerung unter der Thyroxinwirkung, die gleichzeitig mit einem Gewichtsverlust von 4 kg durch Entwässerung und einer wesentlichen Besserung der klinischen Krankheitserscheinungen eintrat, eine ausgesprochene Steigerung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. Der Patient befand sich während dieser Beobachtungsperiode in ambulanter Behandlung. Er hielt eine freigewählte Kost inne bei ausgezeichnetem Appetit und ohne irgendwelche Magen-Darmstörungen.

Aus der folgenden Abb. 8 ist ersichtlich, daß hier sowohl eine prozentuale als auch eine absolute Steigerung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung mit steigendem Grundumsatz eingetreten ist.

Eine analoge Berechnung wie oben ergibt hier

vor der Thyroxinbehandlung . . .	etwa 152,7	Calorien in 190'
nach der Thyroxinbehandlung . . .	etwa 232,4	Calorien in 190'

Nun unterscheidet sich dieser Fall von Myxödem in einer Hinsicht grundlegend von den mit Schilddrüsenpräparaten behandelten Fettsuchtfällen. Beim Myxödem wurde zwar unter der Thyroxinwirkung eine beträchtliche Grundumsatzsteigerung von rund 28% erreicht. Aber damit wurde der Organismus bzw. seine Gewebe überhaupt erst auf das normale physiologische Maß von

Verbrennungen gebracht, so daß also zwar hier eine wesentliche Grundumsatzsteigerung vorliegt, aber noch keine Steigerung der Oxydationsenergie des Organismus über das physiologische Maß hinaus. Anders in den behandelten Fettsuchtsfällen. Hier wurden die Verbrennungsvorgänge über ihr physiologisches Maß hinaus angefacht. Selbst wenn hierbei wie in Fall 4, Tabelle 2 bei der oben angeführten calorisch ausreichenden Ernährung der Calorienbedarf gedeckt wurde, so besteht doch eben hier infolge der erhöhten Oxydationsenergie der Gewebe ein vermehrtes Bedürfnis, die angebotenen Calorien zu verbrennen, während offenbar im Falle des Myxödems unter der Thyroxinwirkung nunmehr erst wieder ein normaler Ablauf der Stoffwechselvorgänge eingetreten ist. Diese Feststellung beim Myxödem im Vergleich zu denen bei den untersuchten Fettsuchtsfällen scheint von wesentlicher Bedeutung für die Erklärung der Thyroxinwirkung auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung überhaupt. Auch im

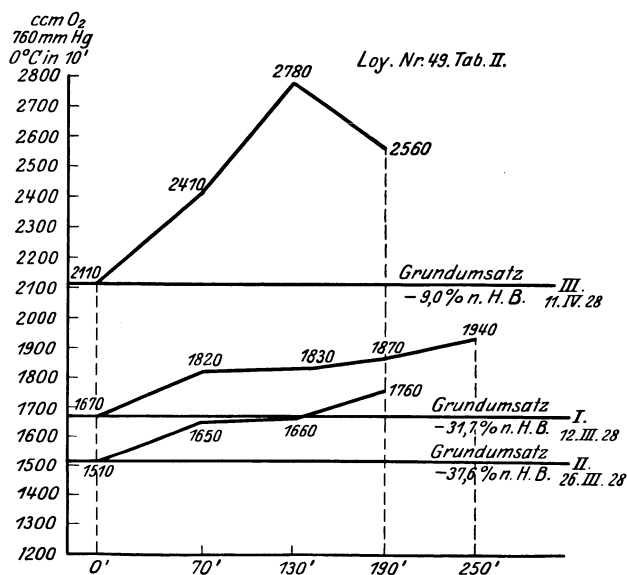


Abb. 8. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei einem thyroxinbehandelten Myxödem.

Fall 48, Tabelle 2 liegen die Verhältnisse ähnlich wie im Fall 49. Auch hier lag bei einer Frau neben der offenbar thyreogenen Fettsucht ein ausgesprochenes Myxödem mit pastöser, wasserreicher Körperhaut, zeitweilig leicht ödematöser Gesichtsschwellung und mit Erscheinungen von Herzinsuffizienz und Kreislaufstörungen vor. Alle diese Erscheinungen besserten sich ganz auffallend unter der Thyroxinzufuhr, die Kranke blühte geradezu auf und erlangte ihre alte körperliche und geistige Frische wieder. Auch hier findet sich mit steigendem Grundumsatz ein deutlicher Anstieg der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung besonders in der ersten, aber auch noch in der zweiten Stunde. Ein dritter Versuch wurde wegen Unruhe der Patientin nicht mehr gemacht. Es wurde deshalb auch auf eine kurvenmäßige Wiedergabe verzichtet.

Nun zeigt ein Vergleich dieser beiden Fälle von Myxödem nach ihrer Behandlung mit Schilddrüse mit der Mehrzahl der untersuchten Stoffwechselgesunden aus Tabelle 3, daß die Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung

beim Myxödem sogar noch etwas höher liegen als bei diesen. Ich möchte annehmen, daß hier eine zweite Wirkung der Schilddrüsenzufuhr zum Ausdruck kommt, nämlich eine allgemein sensibilisierende für den Nahrungsreiz überhaupt. Man gewinnt hier den Eindruck, daß die Zufuhr des bis dahin nicht genügend vorhandenen Schilddrüseninkrets das schwergestörte innersekretorische Gleichgewicht wieder hergestellt und damit auch eine nunmehr erneuerte, nicht nur normale, sondern sogar besonders empfindliche Reaktionsfähigkeit auf den Nahrungsreiz herbeigeführt hat.

e) Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung bei den untersuchten Basedowkranken.

1. Prozentuale und absolute Höhe.

Wie liegen nun die Verhältnisse bei den untersuchten Basedowkranken?

In der folgenden Abb. 9 sind die drei Versuchsreihen von Fall 1, Tabelle 4 dargestellt.

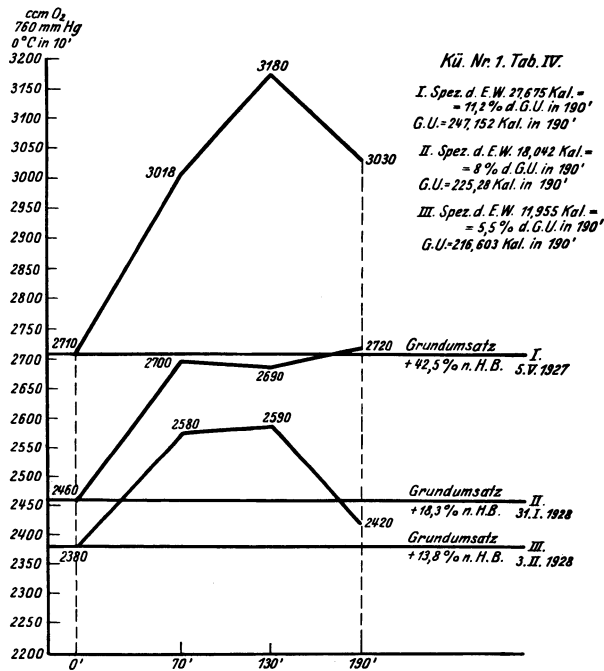


Abb. 9. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei röntgenbestrahltem Morbus Basedow.

Wie schon aus dem Verlauf der Kurve für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ersichtlich, sinkt die Größe des dynamischen Ausschlages hier auch absolut mit dem fallenden Grundumsatz ab. Die oben angewandte Methode der Berechnung ergibt hier für die Gesamtcalorienproduktion während der Versuchsperiode:

- am 5. 5. 27 (I.) . . . etwa 274,8 Calorien in 190'
- am 31. 1. 28 (II.) . . . etwa 243,3 Calorien in 190'
- am 3. 2. 28 (III.) . . . etwa 228,6 Calorien in 190'.

Für Fall 7, Tabelle 4 der in den folgenden Abb. 10 und 11 dargestellt ist, ergibt sich:

- am 26. 4. 27 (I.) . . . etwa 198,3 Calorien in 160'
- am 8. 1. 28 (II.) . . . etwa 163,4 Calorien in 160'.

Also auch hier ein relatives, bzw. prozentuales Absinken zugleich mit einem absoluten Absinken der spezifisch - dynamischen Eiweißwirkung. Aus der folgenden Abb. 12 ergibt sich für die beiden ersten Versuchsreihen in Fall 2, Tabelle 4:

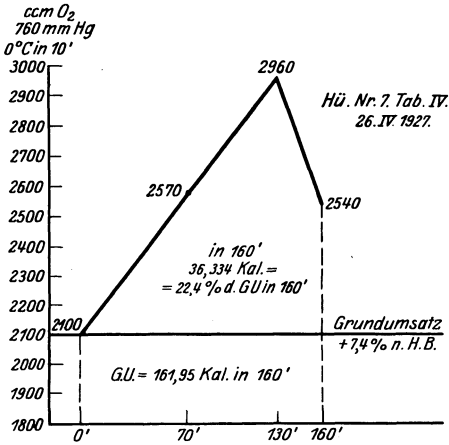


Abb. 10.

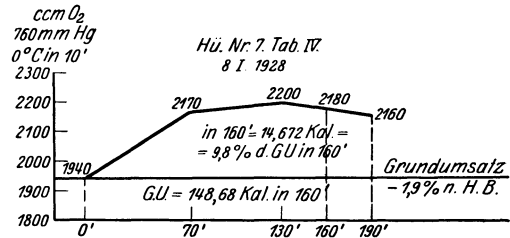


Abb. 11.

Abb. 10 u. 11. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Morbus Basedow (röntgenbestrahlt).

- am 25. 6. 27 (I.) . . . etwa 276,2 Calorien in 190'
- am 22. 2. 28 (II.) . . . etwa 235,9 Calorien in 190'.

Hier zeigt sich sowohl ein leichtes Ansteigen des prozentualen als auch des absoluten Wertes der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung. Dieser Anstieg

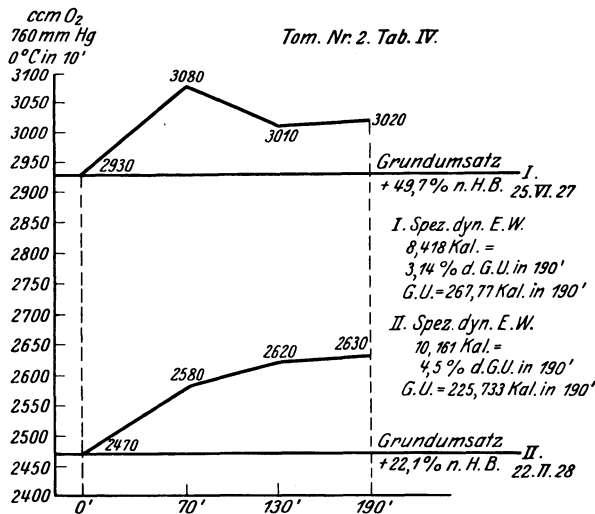


Abb. 12. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Morbus Basedow (röntgenbestrahlt).

ist jedoch auffallend gering im Verhältnis zu dem starken Absinken des Grundumsatzes auf die Hälfte des ersteren Wertes. Der geringe Anstieg der dynamischen Wirkung erklärt sich offenbar aus dem protrahierten Verlauf der Kurve in der zweiten Versuchsreihe.

Ebenso findet sich in Fall 3, Tabelle 4, wie aus Abb. 13 ersichtlich, ein leichter prozentualer Anstieg der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei absolutem Absinken, nämlich

am 14. 4. 27 . . etwa 316,8 Calorien in 170'
 am 9. 9. 27 . . etwa 265,3 Calorien in 170'.

Hier findet sich in der zweiten Kurve der dynamischen Wirkung ein auffallend steiler Anstieg nach der zweiten Stunde. Ein solcher Anstieg ist nach meinen Erfahrungen auch beim Basedow nicht die Regel, und er erweckt immer wieder den Verdacht, daß der zugehörige Wert infolge Erregung und Unruhe bzw. Ermüdung des Patienten über die wahre dynamische Nahrungswirkung

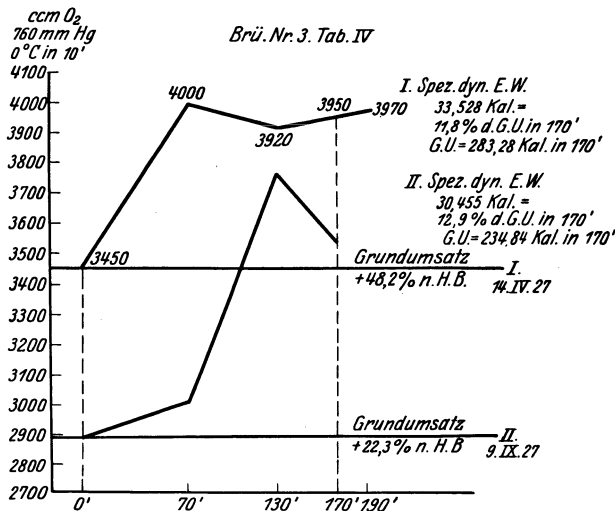


Abb. 13. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Morbus Basedow (röntgenbestrahlt).

hinaus zu hoch ausgefallen ist. Dieselben Bedenken wurden bereits oben gegen den Wert der zweiten Stunde in der ersten Versuchsreihe des Falles 14, Tabelle 4 geltend gemacht. Auch bei diesem Kranken waren die notwendigen Versuchsbedingungen, wie aus der Anmerkung hervorgeht, nur schwer einzuhalten.

Bei dem Vergleich der Basedowfälle mit den schilddrüsenbehandelten Fettsuchtfällen mag noch eins erwähnt werden. Streng genommen sind die Versuchsbedingungen hier nicht ganz dieselben. In den Fettsuchtfällen fiel die Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung gewissermaßen in den aufsteigenden Schenkel der durch das Schilddrüsenpräparat verursachten Stoffwechselsteigerung. Bei den Basedowkranken dagegen fallen die einzelnen Untersuchungen in eine Periode allmählichen Absinkens der krankhaften Stoffwechselsteigerung unter dem Einfluß der Therapie. Hier zeigt sich sogar in einzelnen Fällen gleichsinnig mit dem Absinken des Grundumsatzes ein schrittweises Absinken der dynamischen Wirkung. Es zeigt sich also hier bereits, daß bei den untersuchten Basedowfällen offenbar ganz besondere, nicht ohne weiteres vergleichbare Verhältnisse vorliegen.

2. Der Einfluß der Ernährung.

An dieser Stelle ist nun noch die Frage des Ernährungszustandes und des Calorienbedarfs in ihrer Beziehung zur Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung beim Basedowkranken zu erörtern.

Lassen sich überhaupt die im allgemeinen herabgesetzten Werte für die spezifisch-dynamischen Eiweißwerte beim Basedowkranken in jedem Fall, wie von Plaut angenommen, durch den herabgesetzten Ernährungszustand bzw. durch ein Defizit der Calorienzufuhr gegenüber dem abnorm gesteigerten Bedarf erklären?

Es soll hier gleich darauf hingewiesen werden, daß keineswegs jeder Basedowkranke sich in einem schlechten oder gar stark reduzierten Ernährungszustand

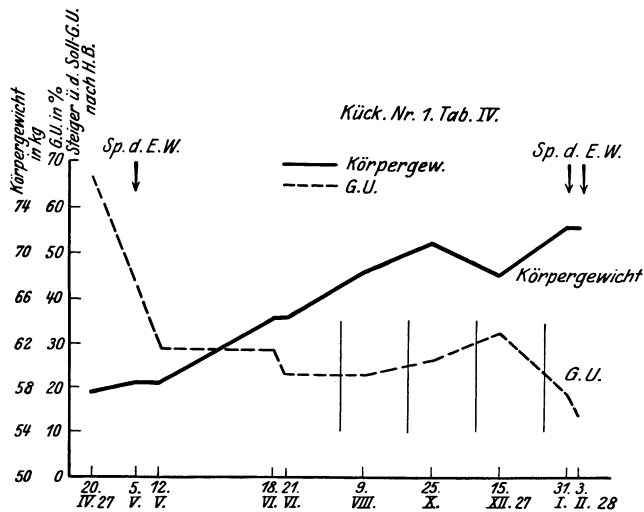


Abb. 14. Körpergewicht, Grundumsatz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Morbus Basedow.

befinden muß. Vergleicht man in Fall 1, Tabelle 4 die Zahlen für Körpergröße und Körpergewicht, so findet man in der ersten Versuchsreihe bei einer Größe von 155 cm ein Gewicht von 58,5 kg bei einem Grundumsatz von + 42,5%. Das Körpergewicht liegt also noch etwas über dem durchschnittlichen Normalgewicht von (155—100) kg. In den weiteren Versuchsreihen liegt bereits eine beträchtliche Übergewichtigkeit von 72,5 kg vor. Von einem schlechten Ernährungszustand kann demnach hier nicht die Rede sein. Trotzdem sinken hier mit ansteigendem Körpergewicht die Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ab. Aus Abb. 14 geht deutlich der anfangs steile Abfall des Grundumsatzes unter dem Einsetzen der Behandlung und der dann einsetzende starke Gewichtsanstieg bei noch immer erhöhtem Grundumsatz hervor.

Auch in Fall 3, Tabelle 4 besteht bei einer Körpergröße von 164 cm und einem Körpergewicht von 74 kg eine deutliche Übergewichtigkeit. In noch ausgesprochenerem Maße ebenso in Fall 10, Tabelle 4, desgleichen in Fall 13, Tabelle 4 mit einem Körpergewicht von 77 kg bei einer Größe von 165 cm. In den Fällen 4, 5, 7, Tabelle 4 kann das Körpergewicht als durchschnittliches

Normalgewicht bezeichnet werden, zum mindesten kann man hier nicht von einem herabgesetzten Ernährungszustand reden. In den übrigen Fällen der Tabelle 4 läßt sich allerdings aus den Körpergewichtszahlen im Verhältnis zur Körpergröße ein mehr oder weniger herabgesetzter Ernährungszustand ablesen.

Der Ernährungszustand allein, d. h. der Vorrat des Organismus an Reservestoffen, die ja wohl in der Hauptsache in Form von Fett abgelagert sind, kann also nicht die Ursache für die niedrige spezifisch-dynamische Eiweißwirkung in den untersuchten Basedowfällen sein. Will man annehmen, daß eine zu geringe Calorienzufuhr im Vergleich zum Bedarf, etwa auch eine zu geringe Eiweißzufuhr die Ursache der niedrigen spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung sei, so widerspricht dem die Tatsache, daß in einigen der oben angeführten Fälle, so in Kurve 8, die Körpergewichtskurve zur Zeit der in Frage kommenden Versuchsreihe in deutlichem Anstieg begriffen war. Man müßte dann schon zu der hypothetischen Hilfsannahme greifen, daß etwa ein krankhaft gesteigerter Fettansatz und trotzdem ein Defizit der wirklich zur Verbrennung verfügbaren Calorien bestünde. Ähnliche Verhältnisse kommen ja in manchen Fällen von Fettsucht vor, die trotz strengster Beschränkung der Calorienzufuhr kaum etwas von ihrem Körpergewicht einschmelzen und sogar regelrechte Zeichen von Unterernährung aufweisen können. Will man die Frage weiter klären, so wird man bei den zu untersuchenden Basedowkranken, die Calorienzufuhr in der Nahrung so bemessen müssen, daß der durch den erhöhten Grundumsatz bedingte vermehrte Calorienbedarf auch vollständig gedeckt wird, und daß gleichzeitig die Eiweißzufuhr den Bedarf an Stickstoff genügt.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Ernährung des Falles Seg. (Nr. 10, Tabelle 4).

Datum	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Calorien	Calorien pro kg Körpergewicht	Nahrung-N	Harn-N	Grundumsatz Calorien	Grundumsatz Calorien pro kg
24. 2. 28								2115	26,6
27. 2. 28	114,4	142,1	274,6	3001,2	37,7	18,30	11,29		
28. 2. 28	103,6	141,3	245,9	2821,7	35,5	16,57	8,02		
29. 2. 28	110,6	141,2	238,0	2828,2	35,6	16,69	7,62		
1. 3. 28	103,5	141,1	235,0	2776,2	34,9	16,56	5,95		
2. 3. 28	106,1	141,4	243,7	2824,2	35,5	16,97	7,14		
3. 3. 28	110,6	141,2	238,0	2828,2	35,6	17,69	10,24		
4. 3. 28	111,5	148,3	260,0	2984,6	37,5	17,84	7,29		
5. 3. 28	102,9	141,1	233,9	2768,2	34,8	16,46	10,88		
6. 3. 28	110,6	141,2	238,0	2828,2	35,6	17,69	9,10		
7. 3. 28	88,3	126,9	201,7	2422,7	30,5	14,13	8,53	2032	25,6
8. 3. 28	102,3	141,1	225,8	2733,4	34,4	16,37			
9. 3. 28	109,8	141,1	222,3	2760,4	34,7	17,57			

Es sei gleich vorweg genommen, daß bei dieser Patientin in der chirurgischen Universitätsklinik Münster eine doppelseitige Unterbindung der oberen Schilddrüsenarterien vorgenommen wurde.

Als sie am 23. 2. 28 in die Med. Klinik aufgenommen wurde, war sie in der vorhergehenden Woche mit der gewöhnlichen Krankenkost ernährt worden. Die erste Versuchsreihe am 24. 2. 28 schloß sich also unmittelbar an diese Ernährung an. In der Folgezeit wurde nun, wie aus der Tabelle ersichtlich, eine Kost verabreicht, die in der ganzen, vor dem Zeitpunkt der zweiten Versuchsreihe am 7. 3. 28 liegenden Periode rund 2700 bis 3000 Calorien täglich, oder rund 34 bis 37 Calorien pro kg Körpergewicht täglich enthielt. Die niedrige Zahl vom 7. 3. 28 hatte für die am Morgen des 7. 3. 28 vorgenommene Untersuchung noch keine Bedeutung. Legt man den zu Beginn der Periode ermittelten erhöhten Grundumsatz von 2115 Calorien zugrunde, so kommt man zu einem Grundumsatz von etwa 26,6 Calorien pro kg Körpergewicht. In den 9 Tagen vom 27. 2. bis 6. 3. 28 betrug die durchschnittliche Zufuhr 35,9 Calorien pro kg Körpergewicht, der durchschnittliche Grundumsatz aus den beiden Bestimmungen vom 24. 2. und 7. 3. 28 26,1 Calorien pro kg. Die Calorienzufuhr mit der Nahrung überstieg somit den Ruhenüchternbedarf um 37,5%. Da keinerlei Magen-Darmbeschwerden bei der Patientin bestanden, die Magen-Darmtätigkeit geregelt und die Ausnutzung der Kost ungestört war, außerdem die Patientin sehr ruhig war, viel lag, unter anderem täglich mehrere Stunden Freiliegenkur durchführte, so kann die Calorienzufuhr zum mindesten als ausreichend bezeichnet werden, was auch aus der Gewichtskonstanz hervorgeht. Besonders ist darauf hinzuweisen, daß die Eiweißzufuhr nicht nur ausreichend, sondern sogar sehr reichlich bemessen war. Auffallend ist in der zweiten Versuchsreihe der höhere Ausschlag der dynamischen Wirkung nach der ersten Stunde. Er scheint die Beobachtung von Jahn und Strössenreuther zu bestätigen, daß nach reichlicher Eiweißzufuhr die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung in den ersten Stunden ansteige. Vergleicht man aber die Zahlen nach der zweiten und dritten Stunde, so findet man, daß sie noch immer auffallend niedrig sind. Es ergibt sich also aus den erhobenen Befunden dieses Falles, daß zwar in der ersten Stunde, wahrscheinlich als Folge der reichlichen Eiweißzufuhr, ein höherer Ausschlag der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung eintritt, daß aber im übrigen auch die calorisch ausreichende Ernährung nicht die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung etwa auf Werte bringt, wie sie bei Stoffwechselgesunden gefunden wurden.

Die folgende Übersichtstabelle betrifft den Fall I aus Tabelle 4.

Datum	Eiweiß g	Fett g	Kohlen- hydrate g	Calorien	Calorien pro kg Körper- gewicht	Nah- rung N g	Harn N g	Kot N g
31. 1. 28	87,87	127,87	227,95	2530,3	34,9	14,06	9,56	tägl.
1. 2. 28	91,18	169,7	229,14	2960,7	40,8	14,59	11,86	2,24
2. 2. 28	117,95	152,2	191,65	2790,1	38,5	18,87	13,24	
3. 2. 28	104,27	167,86	110,14	2543,2	35,1	16,68	15,59	

Die Kost vor der Bestimmung am 31. 1. 28, d. h. vor der erneuten Aufnahme in die Klinik, war eine freigewählte, zu Hause durchgeführte gemischte Kost. Da die Patientin keine Magen-Darmstörungen aufwies und sich in einem üppigen Ernährungszustand befand, kann diese Kost ohne weiteres als calorisch

ausreichend angesehen werden. Die Vorbereitungsperiode vor der nächsten Bestimmung am 3. 2. 28 war leider etwas kurz, da die Patientin aus häuslichen und familiären Rücksichten auf keinen Fall zu einem längeren Aufenthalt in der Klinik zu bewegen war. Die Tabelle zeigt, daß in den drei Vorbereitungs-tagen — die Kost am 3. 2. 28, dem Untersuchungstage, hat auf das Resultat ja keinen Einfluß mehr — rund 2500 bis 2900 Calorien täglich verabreicht wurden, das macht im Durchschnitt 38,1 Calorien pro kg Körpergewicht. Unter Zugrundelegung des höheren Grundumsatzes vom 31. 1. 28 betrug der Ruhenüchternbedarf 23,5 Calorien pro kg Körpergewicht. Die Calorienzufuhr in der Nahrung überstieg also den Ruhenüchternbedarf an diesen Tagen um 62,1%. Es hat also zweifellos eine nicht nur ausreichende, sondern sogar calorisch reichliche Ernährung stattgefunden, wenn man berücksichtigt, daß auch diese Patientin sich, wenn auch außer Bett, sehr ruhig verhielt und sich fast dauernd im Krankenzimmer aufhielt. Insbesondere waren auch die zugeführten Eiweiß- bzw. Stickstoffmengen ausreichend und nach Abzug des Kot-N vom Nahrungs-N zeigt sich eine deutlich positive Stickstoffbilanz. Schwieriger und weniger eindeutig liegen die Verhältnisse in Fall 5, Tabelle 4. Die bei dieser Patientin in der Zeit vom 7. bis 10. 2. 28 durchgeführte Kost findet sich in folgender Übersichtstabelle zusammengestellt.

Datum	Eiweiß g	Fett g	Kohlen- hydrate g	Calorien	Ca- lorien pro kg	Nahrung- N g	Harn- N g	Kot N g
7. 2. 28	78,97	123,43	104,42	1971,8	28,17	12,635	9,309	tägl.
8. 2. 28	107,95	131,30	112,97	2220,95	31,73	17,272	14,576	0,664
9. 2. 28	76,95	144,30	160,0	2354,3	33,63	12,312	15,053	
10. 2. 28	63,12	126,25	100,32	1878,0	26,83	10,098	12,592	

Auch diese Kranke, die zur Nachuntersuchung besonders wiederbestellt war, war durch nichts zu einem längeren Aufenthalt in der Klinik zu bewegen, nachdem die therapeutische Röntgenbestrahlung bei ihr durchgeführt war. Außerdem machte gerade bei ihr die im Interesse einer zuverlässigeren Berechnungsmöglichkeit etwas einseitige Ernährung an sich schon Schwierigkeiten. Vor allem aber ließ sich eine reichlichere Ernährung bei ihr wegen des Appetitmangels und besonders eine reichlichere Eiweißernährung wegen des Widerwillens gegen Fleisch nicht durchführen. Die Darmtätigkeit war im übrigen geregelt, und wie sich aus den nicht wesentlich höheren Kotstickstoffzahlen als in Fall 1, Tabelle 4 ergibt, auch die Ausnutzung der Kost ausreichend. Bei einer durchschnittlichen Calorienzufuhr von 31,2 Calorien pro kg Körpergewicht überstieg hier die Calorienzufuhr um 20,5% den Ruhenüchternbedarf von 25,9 Calorien pro kg Körpergewicht. Es kann also in diesem Falle wohl eine geringe calorische Unterernährung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, zumal die Patientin über Tage meist außer Bett, wenn auch in ihrem Zimmer war.

Auch in Fall 2, Tabelle 4 zeigte sich eine gewisse Schwierigkeit, eine reichlichere Ernährung durchzuführen. Wie ein Vergleich der Körpergewichtszahlen mit der Körpergröße ergibt, bestand hier ein dürftiger Ernährungszustand. Wie aus der folgenden Übersichtstabelle hervorgeht, wurde in der Zeit vom 23. 2. bis 7. 3. 28 eine Kost mit einem täglichen Caloriengehalt von

rund 2500 bis 2800 Calorien zugeführt, d. h. täglich etwa 42 bis 46 Calorien pro kg Körpergewicht.

Datum	Eiweiß g	Fett g	Kohle- hydrate g	Calorien	Calorien pro kg	Nahrung- N g	Harn- N g
23. 2. 28	92,61	138,61	218,55	2592,0	42,5	14,81	—
24. 2. 28	93,51	138,31	225,15	2620,0	42,9	14,96	11,231
25. 2. 28	93,51	138,31	225,15	2620,0	42,9	14,96	10,533
26. 2. 28	93,51	138,31	229,85	2639,0	43,3	14,96	12,373
27. 2. 28	87,57	137,64	228,98	2597,1	42,6	14,01	11,271
28. 2. 28	87,36	219,61	233,5	3375,5	55,3	13,97	9,939
29. 2. 28	93,95	138,35	233,3	2655,3	43,5	15,03	10,725
1. 3. 28	86,41	138,21	222,15	2568,0	42,1	13,82	13,016
2. 3. 28	89,01	138,31	230,85	2616,0	42,9	14,24	11,827
3. 3. 28	93,51	138,31	225,15	2620,0	42,9	14,96	14,259
4. 3. 28	92,27	138,51	238,03	2664,4	43,7	14,76	11,925
5. 3. 28	86,20	138,20	224,48	2576,3	42,2	13,79	10,049
6. 3. 28	115,51	147,61	225,15	2813,0	46,1	18,48	8,796
7. 3. 28	115,51	147,61	225,15	2813,0	46,1	18,48	9,786

Es zeigte sich jedoch, daß die Patientin diese Kost nicht bewältigen konnte. Sie bekam zeitweise durchgängige Stühle, die mit vollkommen normalen abwechselten. Es lag hier die bei Basedowkranken so häufige Funktionsstörung des Magens und Pankreas vor. Daß tatsächlich offenbar nicht genügend Calorien aus der Nahrung verwertet wurden, geht aus dem geringen Absinken des Körpergewichts von 62 auf 60,5 kg während dieser Versuchsperiode hervor. Die niedrigen Zahlen für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung in der dritten Versuchsreihe dieses Falles können also einestils Folgen einer calorisch unzureichenden und auch hinsichtlich des Stickstoffbedarfs ungenügenden Ausnutzung der nach ihrem Gehalt an sich genügenden Kost sein. Dazu kommt noch, daß auch möglicherweise die Probekost ungenügend vom Darm resorbiert worden ist, zumal wenn man bedenkt, daß es sich um ein gebratenes Beefsteak auf nüchternen Magen handelt. Dieser Versuch ist also für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet. Er soll trotzdem hier aufgeführt werden, um die Schwierigkeit ähnlicher Untersuchungen an Basedowkranken darzutun.

An dieser Stelle soll noch ein interessanter Vergleich angestellt werden. Vergleicht man die Fettsuchtfälle, in denen bei gleichzeitiger Oxydationssteigerung durch Thyreoidin, Thyroxin oder Inkretan eine calorisch unzureichende Ernährung durchgeführt wurde, mit den Basedowfällen, in denen eine calorisch und an Stickstoff ausreichende Kost verabreicht wurde, so sieht man in Fall 17, Tabelle 2 mit einer dem Grundumsatz etwa entsprechenden Calorienzufuhr und sinkendem Körpergewicht, ferner in Fall 38, Tabelle 2 mit ebenfalls etwa den Grundumsatz deckender Calorienzufuhr und erheblicher Gewichtsverminderung, weiter im Fall 29, Tabelle 2 mit sehr energischer Kostbeschränkung auf 800 bis 1000 Calorien und mit sehr niedrigen Eiweißmengen und ebenfalls ausgesprochenem Gewichtsverlust, desgleichen in Fall 26, Tabelle 2 mit den Grundumsatz nicht deckender Calorienzufuhr, niedrigen Eiweißmengen und sinkendem Körpergewicht, und schließlich in Fall 27, Tabelle 2 mit einer

etwa dem Grundumsatz genügenden Calorienmenge und deutlichem Gewichtsverlust, so sieht man in all diesen Fällen die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nicht auf so niedrige Werte absinken wie in den selbst ausreichend ernährten Basedowfällen. Während bei den angeführten Fettsuchtfällen die prozentuale Steigerung des Grundumsatzes zu den einzelnen Zeitpunkten der Untersuchung sich zwischen etwa 9⁰/₀ und 24⁰/₀ bewegt, liegt bei den betreffenden Basedowfällen 1 und 10 der Tabelle 4 der niedrigste Wert bei 3⁰/₀, die übrigen meist bei 6⁰/₀ bis 9⁰/₀, und nur einmal wurde unter den oben bereits erörterten besonderen Verhältnissen einer sehr reichlichen Eiweißzufuhr nach der ersten Stunde flüchtig 28,8⁰/₀ erreicht. Besonders auffallend ist das Mißverhältnis auch in Fall 5, Tabelle 4. Hier wurde zwar eine geringe calorische Unterernährung angenommen, doch lag die Calorienzufuhr immer noch durchschnittlich 20,5⁰/₀ über dem Ruhenüchternbedarf. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung zeigt aber in diesem Fall abnorm niedrige Werte.

Besondere Verhältnisse liegen im Fall 14, Tabelle 4 vor, der aus der Reihe der übrigen Befunde herausfällt. Hier wurde in der Zeit vom 26. 4. bis 1. 5. 28 eine sehr reichliche Ernährung durchgeführt mit einer Calorienzufuhr von täglich 4000 bis 4500 Calorien, das macht rund 70 bis 79 Calorien pro kg Körpergewicht. Die tägliche Eiweißzufuhr bewegte sich hierbei zwischen rund 130 bis 140 g, die Kohlenhydratzufuhr zwischen rund 300 bis 350 g täglich. Der Rest war durch Fett gedeckt. Rechnet man hier zu dem erhöhten Grundumsatz von 2296 Calorien, um den Tagesbedarf zu finden, 50⁰/₀ hinzu, so erhält man 3444 Calorien in 24 Stunden. Da es sich nun um einen sehr unruhigen und sehr erregbaren Kranken handelte, ist es durchaus möglich, daß mit dieser um 50⁰/₀ erhöhten Grundumsatzzahl der wahre Calorienbedarf noch nicht immer erreicht war, und daß also in diesem Fall durch die sehr reichliche Calorienzufuhr der Bedarf zwar gedeckt, aber mit 4000 bis 4500 Calorien noch nicht übermäßig weit überschritten war, zumal auch bei diesem Kranken die Ausnutzung der Kost nicht immer gleich gut war wegen zeitweise auftretender Magen-Darmstörungen. In den letzten Tagen war der Stuhl stärker fetthaltig. In den ersten vier Tagen betrug der durchschnittliche tägliche Kot-Stickstoff 3,269 g. Die höheren Werte für die dynamische Wirkung können hier wohl als Folge der starken Eiweißzufuhr und als mitbedingt durch eine sekundäre spezifisch-dynamische Eiweißwirkung aufgefaßt werden.

Was nun den oben durchgeführten Vergleich zwischen den mit Schilddrüse behandelten Fettsuchtfällen und den untersuchten Basedowfällen anlangt, so ist noch eins zu bedenken. Abgesehen davon, daß die Größe der Calorienzufuhr und die Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung die Höhe der letzteren maßgebend mitbestimmen können, ist auch die Erhöhung des Grundumsatzes in beiden Fällen nur unter gewissen Einschränkungen vergleichbar. Bei den Fettsüchtigen war sie herbeigeführt durch künstliche Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten. Bei den Basedowkranken gehörte sie zu den wesentlichsten Erscheinungen der Krankheit, und wenn sie auch hier als durch denselben wirksamen Stoff verursacht gilt, so ist damit doch nur ein hervorstechendes Merkmal dieser Krankheit gegeben, aber noch keineswegs ihr Wesen erschöpft. Denn es ist durchaus wahrscheinlich, daß hier eine pluriglanduläre Störung mit besonderer Beteiligung des vegetativen Nervensystems vorliegt. Der Ausschlag der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung kann

aber dadurch maßgebend mit beeinflußt sein. Pollitzer und Stolz nehmen ja auch eine Reihe von Basedowfällen von der behaupteten gesetzmäßigen Beziehung aus.

Schließlich ist auch daran zu denken, daß bei den mit Schilddrüsenpräparaten behandelten Kranken, bei denen trotz Unterernährung die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung weniger tief lag als bei den Basedowkranken, unter der Thyroxinwirkung eine Sensibilisierung des vegetativen Nervensystems für den Nahrungsreiz stattgefunden haben kann im Sinne von Abelin und seinen Mitarbeitern. Jedenfalls läßt sich als Ergebnis obiger Untersuchungen und Überlegungen die Tatsache feststellen, daß bei dem größeren Teil der untersuchten Basedowfälle ganz besondere Verhältnisse in dem Reaktionsvermögen auf den Nahrungsreiz vorliegen, die entweder in dem Wesen der Basedowschen Krankheit ihre Ursache haben müssen, oder aber — und damit kommen wir zum letzten Abschnitt dieser Erörterungen — in einem besonderen, vielleicht durch die Art der durchgeführten Behandlung hervorgerufenen Zustand des Organismus.

3. Der Einfluß der Röntgenbestrahlung und der Gefäßunterbindung der Schilddrüse.

Sämtliche in Tabelle 4 aufgeführten Basedowkranken mit Ausnahme von Fall 9 und 11 sind mit Röntgenbestrahlung behandelt worden. Im Fall 10 wurde außerdem eine doppelseitige Unterbindung der oberen Polgefäße der Schilddrüse vorgenommen. Daß die Röntgentherapie der Hyperthyreosen, insbesondere der Basedowstrumen die wirksamste, nicht operative Behandlungsmöglichkeit darstellt, ja der operativen Behandlung, was die Zahl der erzielten Heilungen anlangt, ebenbürtig an die Seite zu stellen ist, soll hier nur erwähnt werden. P. Krause (67) hat hierauf neuerlich nachdrücklich hingewiesen und Kruchen (68) hat bereits über die günstigen Bestrahlungserfolge in der Med. Universitätsklinik Münster in den ersten beiden Jahren ihres Bestehens berichtet. Entsprechend den auch anderwärts gemachten Erfahrungen, daß die Erfolge der Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit wesentlich zugenommen haben, seitdem man mit der Bestrahlung der Schilddrüse auch die der Thymusdrüse verbindet, wurde bei den hier bestrahlten Basedowkranken sowohl die Schilddrüse als auch die Thymusdrüse bestrahlt.

Aus der folgenden Übersichtstabelle 6 (S. 389) sind die einzelnen Bestrahlungstage, die angewandte Bestrahlungstechnik und das bestrahlte Organ ersichtlich.

Zunächst sollen die nicht bestrahlten Fälle und die noch vor Einsetzen der Röntgenbestrahlung untersuchten Basedowfälle verglichen werden. Überhaupt nicht bestrahlt wurden Fall 9 und 11, Tabelle 4. Von Fall 11 soll wegen der Unzuverlässigkeit der Resultate mit Rücksicht auf die erheblichen kardio-vasculären Störungen abgesehen werden.

Die erste Versuchsreihe in Fall 8 wurde vor Einsetzen der Röntgentherapie gewonnen.

In Fall 9 sind die prozentualen Zahlen für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 16,7%, 17,4% und 9,5%. In Fall 8 10,5%, 12,2% und 13,7%.

Tabelle 6.

Nr. aus Tabelle IV Name	Datum	K. V.	F. H.	Filter	Feldgröße	Bestrahltes Organ	H.E.D. %	
1. Kück.	3. 5. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30	
	5. 5. 27	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung					Schilddrüse L.	30
	6. 5. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	30	
	10. 5. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse ganz	30	
	21. 6. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse quer	30	
	9. 8. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30	
	12. 8. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
	16. 8. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30	
	25. 10. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30	
	28. 10. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse ganz	30	
	16. 12. 27	160	30	0,5 C.	6 × 8	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung	30	
	31. 1. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
	3. 2. 28	„	„	„	„	„	„	
2. Tom.	18. 6. 26	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse quer	30	
	22. 6. 26	140	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
	25. 6. 26	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse quer	30	
	28. 6. 26	—	—	—	10 × 10	Thymus	30	
	2. 7. 26	—	—	—	6 × 8	Thymus	20	
	17. 9. 26	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse quer	25	
	21. 9. 26	180	30	0,5 C.	10 × 15	Schilddrüse quer	30	
	24. 9. 26	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	30	
	23. 11. 26	180	30	0,5 C.	10 × 15	Brust, Ovarien	30	
	8. 3. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse quer	30	
	10. 3. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	40	
	11. 3. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus quer	30	
	15. 3. 27	180	30	0,5 C.	—	Ovarien R.	20	
	18. 3. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Ovarien L.	20	
	24. 6. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30	
	25. 6. 27	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
	28. 6. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30	
	2. 8. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30	
	5. 8. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30	
	16. 8. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
22. 2. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung							
6. 3. 28	„	„	„	„	„	„		
3. Brü.	8. 4. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	20	
	12. 4. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30	
	14. 4. 27	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
	15. 4. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
	22. 4. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30	
	26. 4. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	20	
	29. 4. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	30	
	5. 7. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30	
	12. 7. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
	6. 9. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse ganz	40	
	9. 9. 27	(vormittags) Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
	9. 9. 27	(nachmittags)						
		180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	20	
	18. 10. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	20	

Tabelle 6. (Fortsetzung).

Nr. aus Tabelle IV Name	Datum	K. V.	F. H.	Filter	Feldgröße	Bestrahltes Organ	H.E.D. %	
4. Och.	4. 11. 27	180	30	0,5 C.	10 × 5	Schilddrüse ganz	20	
	8. 11. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	30	
	13. 12. 27	160	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse ganz	30	
	16. 12. 27	160	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	20	
	7. 2. 28	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse ganz	20	
	8. 2. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
	10. 2. 28	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	20	
	3. 4. 28	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse ganz	20	
	5. Heg	9. 9. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	20
		13. 9. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30
16. 9. 27		180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	20	
20. 9. 27		180	30	0,5 C.	10 × 15	Schilddrüse quer	30	
11. 11. 27		180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30	
15. 11. 27		180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	25	
18. 11. 27		180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
7. 2. 28		180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse ganz	30	
10. 2. 28		Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
6. Off.		29. 4. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30
	3. 5. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30	
	4. 5. 27	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
	6. 5. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
	17. 5. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse quer	30	
7. Hül.	und Fortsetzung der Behandlung							
	1. 4. 26	140	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	20	
	6. 4. 26	140	30	0,5 C.	6 × 8	—	20	
	9. 4. 26	180	30	0,5 C.	6 × 8	—	20	
	20. 4. 26	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse	30	
	30. 4. 26	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	30	
	21. 5. 26	140	30	0,5 C.	10 × 15	Milz vorn	30	
	20. 6. 26	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse	40	
	23. 7. 26	—	—	—	6 × 8	Thymus	40	
	4. 3. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse quer	30	
	8. 3. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	30	
	26. 4. 27	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung (vormittags)						
	26. 4. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	30	
	8. 1. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
	8. Alb.	2. 6. 27	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung					
7. 6. 27		180	30	0,5 C.	10 × 10	Jugulum	30	
9. 6. 27		Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung						
14. 6. 27		180	30	0,5 C.	10 × 10	Jugulum	30	
10. Seg.	Bestrahlt in der chirurgischen Universitätsklinik Münster i. W.							
	9. 11. 26	170	34,5	0,6 C.	—	Schilddrüse	33 ¹ / ₃	
	10. 12. 26	170	34,5	0,6 C.	—	„	33 ¹ / ₃	
	18. 1. 27	170	34,5	0,6 C.	—	„	33 ¹ / ₃	
	4. 2. 27	170	23	0,6 C.	—	Thymus	50	
	24. 2. 27	170	34,5	0,6 C.	—	Thymus	25	
	13. 5. 27	170	34,5	0,6 C.	—	Schilddrüse und Thymus	60	

Tabelle 6. (Fortsetzung).

Nr. aus Tabelle IV Name	Datum	K. V.	F. H.	Filter	Feldgröße	Bestrahtes Organ	H.E.D.
	15. 7. 27	170	34,5	0,6 C.	—	„	60
	28. 10. 27	170	34,5	0,6 C.	—	„	60
	8. 2. 28	170	34,5	0,6 C.	—	„	60
	In der Zeit vom 23. 11. 27 bis 8. 2. 28 Gefäßunterbindung der Schilddrüse in drei Sitzungen (Chirurgische Universitätsklinik). Außerdem Alkoholinjektionen.						
	24. 2. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung.					
	7. 3. 28	„	„	„	„	„	
12. Fisch.	2. 9. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	20
	6. 9. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	20
	9. 9. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	20
	13. 9. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse ganz	20
	16. 9. 27	180	30	0,5 C.	10 × 15	Thymus	20
	11. 11. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	15
	18. 11. 27	180	30	0,5 C.	10 × 10	Thymus	20
	22. 11. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30
	3. 1. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung					
	24. 1. 28	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse L.	20
14. Neu.	11. 11. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse R.	30
	15. 11. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse L.	30
	18. 11. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Thymus	30
	22. 11. 27	180	30	0,5 C.	6 × 8	Schilddrüse ganz	30
	27. 4. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung					
	3. 5. 28	„	„	„	„	„	
	4. 5. 28	180	30	0,5 C.	10 × 10	Schilddrüse ganz	30
Nr. 3 aus Tabelle 3 Reil.	17. 12. 27	160	30	0,5 C.	6 × 8	Oberhalb d. r. Ohres	60
	21. 12. 27	160	30	0,5 C.	6 × 8	Oberhalb d. l. Ohres	60
	23. 12. 27	160	30	0,5 C.	6 × 8	Stirnmitte	60
	17. 2. 28	160	30	0,5 C.	6 × 8	hinten d. r. Ohr	60
	21. 2. 28	160	30	0,5 C.	4 × 5	Stirnmitte	60
	24. 2. 28	160	30	0,5 C.	6 × 8	oberhalb d. l. Ohres	60
	28. 2. 28	Best. der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung					

Unter den bestrahlten Fällen finden sich in Fall 1 am 2. Tage nach der ersten überhaupt durchgeführten Bestrahlung, die nur die rechte Hälfte der Schilddrüse betraf, ähnliche Zahlen wie in dem nichtbestrahlten Fall 9. Die zugehörigen Flächenwertzahlen stimmen sogar weitgehend überein. Die zweite Versuchsreihe, die nach Abschluß der ganzen, aus der Bestrahlungstabelle ersichtlichen Serie gewonnen wurde, zeigt deutlich niedrigere Werte, die in der dritten Versuchsreihe mit weiterem Absinken des Grundumsatzes und weiterem Rückgang der klinischen Krankheitszeichen noch weiter abfallen. Bemerkenswert ist hierbei die mit dem Absinken des Grundumsatzes und dem Rückgang der thyreotoxischen Erscheinungen einsetzende Fettleibigkeit, die durchaus ein Mitspielen von innersekretorischen Einflüssen anderer Drüsen, vielleicht der Keimdrüsen wahrscheinlich macht.

Fall 2 zeigte sich, wie aus der langen über ein Jahr fortgesetzten Röntgentherapie hervorgeht, nur schwer und langsam beeinflussbar. Wenn auch die

vorliegenden niedrigen Zahlen für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung u. a. wahrscheinlich unter der Einwirkung der calorischen Unterernährung stehen, wie oben ausgeführt, so soll doch nochmals auf die unverhältnismäßig niedrigen Zahlen im Vergleich zu den noch stärker unterernährten Fettsuchtfällen hingewiesen werden.

In Fall 3 ging der ersten Versuchsreihe eine Bestrahlung der ganzen Schilddrüse in zwei Sitzungen kurz voraus. Hier finden sich Werte, die noch etwas über denen des unbestrahlten Falles 9 liegen. Nach Weiterbestrahlung erscheint der Reaktionsverlauf insofern geändert, als ein etwas verzögerter aber umso höherer Ausschlag eintritt. In Fall 4 finden sich nach vorausgegangener Schilddrüsen- und Thymusbestrahlung ähnliche Zahlen wie in den Fällen 9, 1 und 3, was auch aus dem auf den Grundumsatz bezogenen Flächenwert hervorgeht. Hier ist trotz der vorausgegangenen Bestrahlung der Grundumsatz mit plus 43,7% noch beträchtlich erhöht. Fall 5 mit auffallend niedrigen Werten wurde ebenfalls etwa ein halbes Jahr ziemlich energisch bestrahlt. Der Einfluß einer etwaigen Unterernährung wurde hier bereits oben ausgeschlossen. Hier zeigte sich der Grundumsatz unter der Bestrahlung trotz Besserung der klinischen Erscheinungen wenig beeinflußt. Er lag zwischen plus 28,1% und plus 34,3% noch in der Zeit vom 10. bis 18. 11. 27.

In Fall 10 wurde etwa ein Jahr lang eine Bestrahlungstherapie durchgeführt (Chirurgische Universitätsklinik Münster i. W.). Da sie keinen nennenswerten Erfolg hatte, wurde hier in den Monaten November/Dezember 1927 und Januar/Februar 1928 in der Chirurgischen Klinik eine doppelseitige Unterbindung der oberen Polgefäße der Schilddrüse und schließlich noch eine Alkoholinjektion in beide geschrumpften Schilddrüsenlappen vorgenommen, mit dem Erfolg eines erheblichen Rückganges der thyreotoxischen Erscheinungen. Hier sind die ersten Zahlen auffallend niedrig. Desgleichen wurde in Fall 13, bei dem es sich um eine Struma basedowificata und eine gleichzeitig bestehende chronische Nephritis mit Nephrosklerose handelte, nach einmaliger Röntgenbestrahlung am 29. 3. 28 eine Unterbindung der oberen Polgefäße der Schilddrüse vorgenommen (Chirurgische Universitätsklinik Münster). Die in Tabelle 4 aufgeführten Versuchsergebnisse wurden jedoch zwar nach der Bestrahlung, aber noch vor der Unterbindung gewonnen.

Auch in Fall 12, bei dem der Bestimmung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung eine etwa viermonatige Röntgenbehandlung vorausging, liegen die gefundenen Werte auffallend niedrig, bzw. zeigt sich nur eine flache Erhebung der Kurve nach der zweiten Stunde.

Fall 14 weicht insofern von den übrigen Befunden ab, als hier trotz länger durchgeführter Bestrahlung die Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung auffallend hoch liegen. Bemerkenswert ist hierbei, daß die Bestrahlung keinen wesentlichen therapeutischen Erfolg hatte. Weder sank hier der Grundumsatz wesentlich ab, noch trat eine wesentliche Besserung der klinischen Erscheinungen ein. Vielmehr bot der Kranke bei seiner Aufnahme im April 1928 das Bild eines vollentwickelten Basedow.

Überblickt man die Zahlen unter dem Gesichtspunkt der durchgeführten Behandlung, so gewinnt man den Eindruck, daß in den Fällen, in denen eine länger dauernde energische Bestrahlung stattgefunden hat, besonders aber da, wo außerdem noch operativ auf die Funktion der Schilddrüse

unmittelbar eingewirkt wurde, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung niedriger, zum Teil abnorm niedrig liegt gegenüber den weniger energisch bestrahlten Fällen. Ob hierbei die Einwirkung auf die Schilddrüse oder auf die Thymusdrüse ausschlaggebend gewesen ist, geht aus den gefundenen Zahlen nicht hervor. Bemerkenswert ist, daß in den Fällen 1, 2 und 10 der Tabelle 4 die niedrigen Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung mit einem Absinken des Grundumsatzes und einer ausgesprochenen Besserung der thyreotoxischen Erscheinungen zusammenfallen. In Fall 10 beträgt der Grundumsatz am 9. 11. 27 + 40,2%. Auch in Fall 7 zeigt der Grundumsatz die Tendenz, weiter abzusinken. In Fall 5 lassen sich allerdings keine Beziehungen zwischen den niedrigen Zahlen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung einerseits und Grundumsatz und klinischer Besserung andererseits feststellen.

Zum Vergleich seien nun noch die Fälle 2 und 3 der Tabelle 3 herangezogen. Bei diesen handelte es sich um zwei Hypophysentumoren. Die Zahlen in Fall 2 wurden, noch bevor eine Bestrahlung der Hypophysengegend stattgefunden hatte, gefunden. Die in Fall 3 dagegen ergaben sich nach einer vom 17. 12. 27 bis 24. 2. 28 durchgeführten Röntgenbestrahlung der Hypophysengegend, die im einzelnen aus Tabelle 6 ersichtlich ist. Beide Fälle lassen keine charakteristischen Unterschiede im Verhalten der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung erkennen. Es scheint also hiernach, daß die Bestrahlung der Hypophysengegend keinen wesentlichen Einfluß auf die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung gehabt hat.

Die an obigen Fällen von Basedowscher Krankheit angestellten Untersuchungen sind also auch insofern interessant, als aus ihnen die besondere Rolle der Schilddrüse für das Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung hervorgeht. Die Tatsache, daß gerade energische therapeutische Eingriffe in die Funktion der Schilddrüse, die zu einer Einschränkung ihrer gesteigerten Funktion führen, ein Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zur Folge hatten, läßt sich in gute Übereinstimmung bringen, und ist offenbar eine klinische Bestätigung zu den an Hunden angestellten Versuchen Grafes, die bereits oben angeführt wurden.

E. Untersuchungen zur Wirkung von Ephetonin, Chinin und Höhensonnenbestrahlung auf die spezifisch-dynamische Wirkung.

Zum Schluß soll noch auf einige Untersuchungen hingewiesen werden, die eine Einwirkung auf das vegetative Nervensystem, sei es peripher oder zentral, zum Ziele hatten.

In Fall 15, Tabelle 3 wurde bei einem Kranken mit leicht aktiver Hilustuberkulose, aber mit dauernd völlig normalen Körpertemperaturen die Einwirkung der Ephetoninverabreichung auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung untersucht.

Der Kranke erhielt in der Zeit vom 25. 1. 28 bis 4. 2. 28 durchschnittlich 2400 bis 2600 Calorien täglich, die sich verteilten auf rund

96 bis 100 g Eiweiß täglich,
133 bis 142 g Fett täglich,
180 bis 220 g Kohlenhydrate täglich.

Bei einer Stickstoffzufuhr von durchschnittlich 15 bis 16 g täglich betrug der Harnstickstoff durchschnittlich 12 bis 14 g täglich, der durchschnittliche Kotstickstoff vom 1. bis 4. 2. 28 1,224 g. Es lag also hier eine calorisch ausreichende Ernährung mit ausreichender Stickstoffzufuhr vor, was auch in dem Anstieg des Körpergewichts von 53 auf 54,5 kg zum Ausdruck kommt. Wie aus den Zahlen der Tabelle 3 ersichtlich ist, hat die Ephetoninverabreichung keinen merklichen Einfluß auf die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung gehabt.

In einigen weiteren Bestimmungen sollte ein etwaiger Einfluß des Chinins auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung untersucht werden. Das Chinin hat ja eine hemmende Wirkung auf die vorwiegend oxydativen Prozesse des Organismus. Es führt zu einer Einschränkung der Gewebsatmung und des Stoffwechsels, zu einer Verminderung des Eiweißumsatzes, zu einer Einschränkung des Nukleoproteidstoffwechsels mit Herabsetzung der Harnsäureausscheidung, schließlich auch zu einer zentralen Lähmung der Wärmeregulation im Fieber. Außerdem wird ihm eine allgemeine umstimmende, tonisierende Wirkung zugeschrieben. [Nach einem Schema von Junkmann und Starkenstein (69)]. Die Vermutung lag nahe, daß das Chinin vielleicht auch in den Mechanismus der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung eingreifen würde. Leider haben die angestellten Gaswechselversuche zu keinem eindeutigen Resultat geführt. In Fall 8, Tabelle 3 sind in der dritten Versuchsreihe die Resultate wiedergegeben, die für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung gefunden wurden, nachdem eine Stunde vor der Grundumsatzbestimmung 0,1 g Chinin. hydrochlor. per os verabreicht worden war. Es zeigt sich, daß in dieser Versuchsanordnung die Grundumsatzsteigerungen nach der Probekost merklich höher lagen als vorher. Der Grundumsatz liegt dagegen etwas tiefer als vorher. Auch in Fall 9, Tabelle 3 liegen nach Chininverabreichung die Werte etwas höher als vorher. Der Grundumsatz ist hier nicht merklich beeinflusst. Beträchtlich höher liegen die Werte für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nach Chininverabreichung in Fall 1, Tabelle 3, 3. Versuchsreihe.

Desgleichen zeigt sich eine Zunahme der Grundumsatzsteigerung unter Chininwirkung in Fall 8, Tabelle 4 und besonders ausgesprochen in Fall 9, Tabelle 4. Zur Kontrolle wurden nun in Fall 9, Tabelle 3 und in Fall 9, Tabelle 4 Kontrollen nach Chininverabreichung ohne Verabreichung der Probekost vorgenommen. Hierbei zeigte sich einwandfrei, daß durch Chinin allein schon im Verlauf der nächsten vier Stunden eine Umsatzsteigerung eintrat, die wahrscheinlich zum Teil auf gewisse Nebenerscheinungen des Chinins, wie leichte Unruhe und Unbehagen, in einem Fall auch leichte Kopfschmerzen und Ohrensausen zurückzuführen ist. Es lassen sich also aus diesen Versuchen keine Schlüsse auf eine eindeutige Wirkung des Chinins auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ziehen. Bemerkenswert ist nur, daß Chinin in der angewandten Dosierung von 0,2 g per os im Verlauf von 4 Stunden zu einer deutlichen Umsatzsteigerung führte.

Zum Schluß soll noch auf die letzte Versuchsreihe in Fall 9, Tabelle 3 hingewiesen werden. Hier zeigte sich anscheinend unter der umstimmenden Einwirkung von 6 vorausgegangenen intensiven Höhensonnenbestrahlungen eine leichte Steigerung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung.

IV. Zur Theorie der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung.

Besprechung der Ergebnisse.

Über die Bedeutung des Grundumsatzes bei der Entstehung der Fettsucht, über die Schwierigkeit der Feststellung, ob er normal oder erniedrigt ist, ferner über die Rolle der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung bei der Fettsuchts-genese und ihre eventuelle diagnostische Bedeutung ist alles Wesentliche bereits oben an entsprechender Stelle gesagt. Hier sollen nur noch die Versuchsergebnisse besprochen werden, die den Einfluß der Schilddrüsenpräparate auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, die Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung und die besonderen Verhältnisse bei der Basedowschen Krankheit betreffen, und es soll dabei untersucht werden, wie weit die gefundenen Ergebnisse sich in die bisher geltenden Anschauungen über das Wesen und den Mechanismus der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung einfügen und wie weit sie einen neuen Beitrag hierzu zu liefern vermögen.

Es möge eine knappe Übersicht über die herrschenden Theorien der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung vorausgeschickt, und nur die Ansichten mögen ausführlicher behandelt werden, die in engerem Zusammenhang mit den hier behandelten Fragen stehen.

Die Vorstellung von Speck und Zuntz, daß die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung das Ergebnis der Verdauungsarbeit sei, wurde von Rubner, Benedikt und Emmes wiederlegt (70).

Rubners Ansicht geht dahin, daß die spezifisch-dynamische Wirkung durch eine allgemeine Protoplasmareizung vielleicht dadurch zustande komme, daß nach der Desaminierung des Eiweiß der stickstofffreie Rest als Zucker oder zuckerähnliche Verbindung verbrenne, wobei deren potentielle Energie zum Teil frei werde. Demgegenüber weist allerdings Grafe auf die Tatsache hin, daß auch beim maximal diabetischen Hunde die dynamische Wirkung von Glykokoll und Alanin annähernd dieselbe sei wie beim normalen. Rubner nimmt an, daß bei Assimilation der Nahrungsstoffe ein Teil der freiwerdenden Wärme als Kraftquelle nicht verwertbar sei, ein anderer Teil dagegen biologisch verwertbare Energien liefere. Der biologisch nicht ausnutzbare Teil der Wärme sei bei der Verbrennung der Eiweißkörper besonders hoch. Er bedinge die spezifisch-dynamische Wirkung. Rubners Kompensationstheorie sucht die verschiedene Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung bei verschiedenem Ernährungszustand, ihren geringen Ausschlag bei niedriger Außentemperatur, bei der Stoffwechselsteigerung im Fieber zu erklären. Hiernach wird unter diesen Verhältnissen die Oxydationswirkung der Nahrung in den Dienst der chemischen Wärmeregulation bzw. der febrilen Stoffwechselsteigerung gestellt.

Benedikt, Lusk und Grafe (71) sehen das Wesen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung in einer Reizwirkung der Aminosäuren. Sie fanden, daß Glykokoll eine besonders hohe (45⁰/₀ des Brennwertes), Alanin eine geringere (19⁰/₀) und Leucin und Thyrosin die geringste (5—7⁰/₀) dynamische Wirkung hatten. Grafe führt die Reizwirkung der Aminosäuren und damit die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung in erster Linie auf die oxydationssteigernde Wirkung

des bei der Desaminierung freiwerdenden NH_2 zurück. Er fand, daß Ammoniak-salze bei subcutaner Verabreichung stark stoffwechselsteigernd wirkten, und daß bei den Aminosäuren eine Beziehung zwischen Calorienmehrproduktion und N-Gehalt besteht, die in gleicher Weise für das Eiweiß gelte.

Meyerhof, Lohmann und Meyer (72) fanden, daß gewisse Aminosäuren, so Alanin und Asparagin, in der überlebenden Leber zu einer Oxydationssteigerung führten, die von einer Desaminierung begleitet war. Auffallend ist, daß in ihren Versuchen gerade Glykokoll am wenigsten wirksam war, bei dem Grafe am Tier gerade die stärkste Wirksamkeit beobachtet hatte. Meyerhof und seine Mitarbeiter nehmen an, daß die desaminierten Aminosäuren unter Sauerstoffzufuhr über Milchsäure oder Brenztraubensäure zu Kohlenhydrat aufgebaut werden.

Geelmuyden kommt auf Grund eingehender thermochemischer Berechnungen zu der Ansicht, daß zur Vollführung der Zuckerbildung im intermediären Stoffwechsel chemische Arbeit erforderlich, daß diese Arbeit ohne Wärmeverlust nicht möglich sei, und daß dieser Wärmeverlust eben die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweiß und des Fettes bildet (79).

Auch Abelin und Cobori (73) bringen die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung in engen Zusammenhang mit der Kohlenhydratneubildung. Sie fanden nach wiederholten Phlorrhizininjektionen einen beträchtlichen Anstieg der spezifisch-dynamischen Wirkung des Fleisches. Sie nehmen an, daß hier der erhöhte Bedarf an Kohlenhydrat eine vermehrte Zuckerneubildung aus Eiweiß bedinge und daß diese Vorgänge mit lebhaften exothermen chemischen Reaktionen gekoppelt seien. Auch sekundäre spezifisch-dynamische Eiweißwirkung beruht nach diesen Autoren wahrscheinlich auf einer Veränderung des Kohlenhydratumsatzes und auf einer damit zusammenhängenden erhöhten Zuckerbildung aus Eiweiß. Sie schlagen daher statt der Bezeichnung „spezifisch-dynamische Wirkung“ den Begriff „intermediäre chemische Nährstoffarbeit“ vor.

Eine von den bisherigen Theorien stark abweichende Auffassung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung vertreten neuerdings Liebeschütz - Plaut und Schadow (74), die hier nur kurz erwähnt sei. Nach ihnen soll die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nicht auf einem stoffwechselfördernden Reiz der Aminosäure oder deren Abbauprodukte, sondern auf einem besonderen, beim Durchtritt der Eiweißabbauprodukte durch die Darmwand ausgelösten Reflexvorgang beruhen.

Eine bemerkenswerte, geistvolle Auffassung vom Wesen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung vertritt in einer neuesten Arbeit O. Krummacher (83). Nach seiner Auffassung gilt das Gesetz der chemischen Massenwirkung auch für den tierischen Organismus. Jeder Nährstoff habe seine ihm eigentümliche Reaktionsgeschwindigkeit bei der Verbrennung, die nur rein zutage treten könne bei Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation. Diese Reaktionsgeschwindigkeit sei nichts anderes als Rubners spezifisch-dynamische Wirkung. Das Gesetz der isodynamen Vertretung sei lediglich eine Folge der chemischen Wärmeregulierung. Nur unter der Steuerung durch vitale Einflüsse könne die Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen Nährstoffe so geregelt werden, daß sie deren jeweiliger Verbrennungswärme umgekehrt proportional sei.

Ausführlicher muß auf die Vorstellungen Abelins und seiner Mitarbeiter eingegangen werden, die, soweit sie den Einfluß der Schilddrüsenpräparate auf die dynamische Wirkung betreffen, eigentlich den Anstoß zu den obigen eigenen Untersuchungen gegeben haben. Wie schon oben erwähnt, sieht Abelin in der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe weniger eine Reizwirkung unbekannter Reize, sondern vielmehr einen Vorgang, der mit dem Stoffwechsel und mit den Bedürfnissen der Zelle eng verknüpft ist. Abelin unterscheidet einen „konstitutiven“ und einen „dynamischen“ Teil des Stoffwechsels. Die Zelle ersetzt ihr verloren gegangenes Material aus der Nahrung. Da sie aber von dem dargebotenen Material nur einen kleinen Teil verwerten könne, müsse der Rest als Fremdstoff durch Oxydation beseitigt werden. „Die erhöhte Oxydation nach Nahrungsaufnahme, die sog. spezifisch-dynamische Wirkung, erscheint somit als eine Schutzmaßnahme des Organismus“. Das Aufnahmevermögen der Zellen bestimme somit nicht nur die Größe des konstitutiven, sondern auch die Höhe des dynamischen Stoffwechsels. Die besondere Stellung des Eiweiß erklärt er mit dem Hinweis darauf, daß die einzelnen Aminosäuren von der Zelle nur in ganz bestimmten Proportionen verwertet werden können, ferner unter Hinweis auf die Tatsache, daß Eiweiß von der Zelle nur in geringem Maße angesetzt werden könne. Die geringere dynamische Wirkung der Kohlenhydrate ist nach dieser Vorstellung bedingt durch ihre bessere Ausnutzbarkeit und die sehr geringe der Fette durch das größere Vermögen des Organismus, sie zu speichern. Das Vermögen der Zelle, die angebotenen Stoffe zu behalten oder zu oxydieren, beeinflusse also die Größe der dynamischen Wirkung. Diese Fähigkeit der Zelle wiederum könne verändert werden durch solche Stoffe, die in die Stoffwechselvorgänge der Zelle eingreifen, also besonders auch durch Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten. Abelin legt hier den weiteren Erörterungen seine eigenen Untersuchungen an Ratten zugrunde. Hier fand er „nach Aufnahme selbst geringer Mengen von Thyreoidinstoffen eine Verdoppelung bis Verdreifachung der spezifisch-dynamischen Wirkung des Fleisches oder der Kohlenhydrate“. Mit Abklingen der Schilddrüsenwirkung kehre die spezifisch-dynamische Wirkung allmählich zur Norm zurück, wobei oft bei fast wieder normalem Ruheumsatz die spezifisch-dynamische Wirkung des Fleisches zunächst noch sehr hoch ausfalle, um schließlich in einem folgenden Stadium auf sehr niedrige Werte abzusinken. Abelin hatte diese Versuche ursprünglich unter dem Gesichtspunkt einer Erregbarkeitssteigerung des vegetativen Nervensystems angestellt und daraus geschlossen, daß eine solche Erregbarkeitssteigerung durch Schilddrüse auch die dynamische Wirkung steigere. In seinen neueren Arbeiten sieht Abelin den Kernpunkt des Problems in den intermediären Stoffwechselvorgängen, und er faßt die Wirkung der Schilddrüsenstoffe geradezu als eine Schädigung der Körperzellen auf, als eine Veränderung ihres Stoffwechsels durch Schädigung „der feinsten Strukturverhältnisse“. Es werde die Fähigkeit der Zelle, Reservestoffe abzulagern und zu behalten, gestört. Die gesteigerte Verbrennung trete dann als ein Hilfsmittel auf, bei dem erhöhten Stoffangebot unverwertbare Stoffe zu entfernen. Die Voraussetzung und Grundlage dieser Vorstellung ist Abelins Annahme, daß Schilddrüsenstoffe die dynamische Wirkung steigern.

Bahn (84) schließt sich der Ansicht Abelins und seiner Mitarbeiter (Miyazaki) an, daß das Schilddrüseninkret in erster Linie den Aufbaustoff-

wechsel störe und das Gleichgewicht zugunsten des Energiestoffwechsels verschiebe. Für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung folge daraus ihre Steigerung, solange der Energiestoffwechsel noch gegenüber den Assimilationsprozessen überwiege. Mit Zunahme der Assimilationsprozesse, die notwendigerweise der Steigerung der Dissimilation folgen müsse, müsse die spezifisch-dynamische Wirkung absinken. Bahn folgert hieraus, daß ein direkter Einfluß der Schilddrüse auf die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nicht bestehe, sondern daß nur mittelbar durch Erhöhung des Grundumsatzes das Schilddrüseninkret die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung zu beeinflussen vermöge.

An anderer Stelle vertritt Bahn (85) die Ansicht, daß die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung höher sein werde im Zustand der vorwiegenden Dissimilation, geringer in dem der Assimilation und normal im Gleichgewichtszustande beider Komponenten. Er hält die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung beim Morbus Basedow für durch den Zustand des jeweiligen Eiweißumsatzes bedingt.

Bemerkenswert ist seine Feststellung, daß die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung von 200 g Fleisch durch mäßige Muskularbeit unter normalen Verhältnissen zu keiner Steigerung des Eiweißumsatzes führe. Daß die Verhältnisse des Aufbau- und des Energiestoffwechsels von maßgebendem Einfluß auf die Höhe der dynamischen Wirkung sind, wurde bereits im ersten Teil der Arbeit ausgeführt und die Ergebnisse der obigen Untersuchungen über die Einwirkung der Schilddrüsenpräparate zeigen, daß gerade auch die gesteigerte Dissimilation von ausschlaggebender Bedeutung ist. Wie aber bereits oben ausgeführt, wird die Ansicht Abelins, daß Schilddrüsenzufuhr die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung steigern, keineswegs von allen übrigen Autoren geteilt, vielmehr wird ihr teils eine steigernde, teils überhaupt keine Wirkung eingeräumt. Zweifellos kommt alles darauf an, unter welchen Bedingungen die Ergebnisse gewonnen werden, und zwar ist zu berücksichtigen:

1. Ob die Calorienzufuhr hinter dem Bedarf zurückbleibt, insbesondere auch, ob bei vorher ausreichender Ernährung dem Mehrbedarf durch die verursachte Umsatzsteigerung Rechnung getragen ist.

2. Kommt es offenbar sehr darauf an, ob der betreffende Organismus auch ohne die Schilddrüsenzufuhr von außen selbst schon genügend Schilddrüseninkret besitzt, oder ob bei ihm durch die Schilddrüsenfütterung ein Mangel an Inkret ausgeglichen wird. In dem einen Falle handelt es sich um eine reelle Steigerung der Verbrennungsprozesse in dem Gewebe über ihr physiologisches Maß hinaus; in dem letzteren Falle jedoch nur um die Hebung der krankhaft erniedrigten Verbrennungswerte auf ein normales Maß.

3. Es ist streng zu unterscheiden, ob eine Grundumsatzsteigerung, bei der die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung untersucht wird, durch künstliche Schilddrüsenzufuhr herbeigeführt wird, oder ob sie Ausdruck einer krankhaften Stoffwechselstörung im Sinne einer Basedowschen Krankheit ist.

Für die Ansicht Abelins von der steigernden Wirkung der Schilddrüsenzufuhr ließ sich bei den untersuchten Fettsuchtfällen keine Bestätigung finden. Zwar konnte hier eine Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung durch die calorische Unterernährung erklärt werden. Es zeigte sich

aber auch bei einer calorisch ausreichend ernährten Kranken unter Thyroxinzufuhr kein Anstieg der spezifisch-dynamischen Wirkung. Bemerkenswert war, daß da, wo unter Schilddrüsenzufuhr eine ausgesprochene Grundumsatzsteigerung eintrat, die Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Wirkung stärker war als da, wo eine Umsatzsteigerung ausblieb.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den untersuchten Myxödemkranken (S. 377—379). Hier zeigte sich unter der Thyroxinwirkung ein ausgesprochener Anstieg der spezifisch-dynamischen Wirkung. Hier würde sich also Abelins Ansicht bestätigt finden. Seine oben erwähnte theoretische Erklärung aber von der schädigenden Wirkung der Schilddrüsenzufuhr würde, gerade auf diesen Fall angewandt, unverständlich sein. Denn gerade hier trat unter Thyroxinzufuhr eine geradezu erstaunliche klinische Besserung, eine so vollständige Wiederherstellung des gestörten Stoffwechselgleichgewichts, eine so vollständige Heilung hinsichtlich aller Krankheitszeichen ein, daß hier die Vorstellung einer Zellschädigung abwegig wäre. Eine calorische Unterernährung oder eine zu reichliche Eiweißzufuhr fand hier nicht statt. Gegen die Abelinsche Vorstellung lassen sich schließlich auch die Untersuchungen von E. Krauß (75) und Lauter und Jenke (76) anführen. E. Krauß fand bei den Hyperthyreosen trotz vermehrter Energieproduktion einen normalen minimalen Eiweißverbrauch. Lauter und Jenke konnten bei zwei Hyperthyreosen durch genügende Calorienzufuhr das Stickstoffminimum auf ein normales Maß bringen. Auch Grafe führt die von vielen Autoren nach Schilddrüsenzufuhr beobachtete negative Stickstoffbilanz auf eine calorische Unterernährung zurück, da in den meisten Fällen der Grundumsatzsteigerung nicht durch vermehrte Calorienzufuhr Rechnung getragen worden sei. Steigerung der Schilddrüsensekretion führt also wohl zu einer quantitativen, aber nicht zu einer qualitativen Änderung des Stoffwechsels. Beim therapeutisch beeinflussten Myxödem liegen offenbar ganz besondere Verhältnisse vor. In den beiden untersuchten Fällen lag auch nach der Thyroxinbehandlung der Grundumsatz immer noch deutlich unter der Normalzahl nach Harris - Benedikt. Es handelt sich also hier nicht um eine absolute, sondern nur um eine relative Erhöhung des Energiestoffwechsels. Man gewinnt hier den Eindruck, daß je größer der Mangel an Schilddrüseninkret, um so tiefgreifender die Einwirkung der Schilddrüsenzufuhr auf den Regulationsmechanismus der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung war. Hier scheint eine mächtige Beeinflussung des gesamten endokrinen Systems zu einer wirklichen Änderung des Reaktionsvermögens auf den Nahrungsreiz geführt zu haben, die man nur in weitestem Sinne und ohne ausdrückliche Beziehung auf das vegetative Nervensystem als eine „Sensibilisierung“ bezeichnen könnte.

Die Untersuchungen bei den Hyperthyreosen ergaben zunächst einmal, daß die Gegensätzlichkeit des Verhaltens zwischen Hypothyreosen und Hyperthyreosen, wie sie in dem klinischen Krankheitsbild so scharf zum Ausdruck kommt, sich im Verhalten der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung nicht zeigte. Die im allgemeinen niedrigen, zum Teil sogar auffallend niedrigen Zahlen für die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei den Hyperthyreosen ließen sich weder in jedem Falle durch den herabgesetzten Ernährungszustand noch durch eine unzureichende Calorienzufuhr erklären. Denn auch bei calorisch ausreichender Ernährung blieb die spezifisch-dynamische Wirkung in den

betreffenden Fällen noch immer niedrig. Besonders klar wurde auch die besondere Stellung der Hyperthyreosen an Ergebnissen, die die Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung betrafen. Diese Untersuchungen ergaben, daß im allgemeinen da, wo eine Grundumsatzsteigerung durch Schilddrüsenzufuhr herbeigeführt wurde, auch da, wo der Grundumsatz unter dem Einfluß von Muskelspannung, Atemarbeit und seelischer Erregung höher lag, die spezifisch-dynamische Wirkung prozentual mit steigendem Grundumsatz absank. Die absolute Größe der Calorienproduktion blieb hierbei im allgemeinen die gleiche. Hier fand sich also die Beobachtung von Pollitzer und Stolz bestätigt. Vollkommen abweichend hiervon verhielten sich nur die beiden Myxödemfälle (S. 377—379). Hier stiegen Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung anscheinend unabhängig voneinander, und zwar die letztere sowohl prozentual als auch absolut an. Noch ausgesprochener fand sich diese sonst beobachtete Beziehung gestört bei einigen der untersuchten Basedowkranken. Hier zeigte sich weder gesetzmäßig ein Abfallen der spezifisch-dynamischen Wirkung mit steigendem Grundumsatz, noch bei Serienuntersuchungen ein Anstieg mit unter klinischer Behandlung fallendem Grundumsatz (vgl. S. 379 bis 381). Gerade diese Tatsache erscheint besonders beachtenswert im Hinblick auf die angeführte Ansicht Bahns, daß der Einfluß der Schilddrüse auf die spezifisch-dynamische Wirkung nur ein mittelbarer auf dem Umwege über die Grundumsatzsteigerung sei. Schon die Befunde bei den thyroxinbehandelten Myxödemkranken lassen Zweifel an der Richtigkeit dieser Vorstellung aufkommen, da hier Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung ganz auseinanderzugehen scheinen. Vollkommen scheint aber dieser Zusammenhang aufgehoben bei einer Reihe der untersuchten Basedowkranken. Die Tatsache, daß gerade in den Fällen, in denen die Erniedrigung der spezifisch-dynamischen Wirkung besonders ausgeprägt war, eine energische Röntgenbestrahlung der Schilddrüse, teils auch der Thymusdrüse, sogar auch Gefäßunterbindungen der Schilddrüse durchgeführt worden waren, machten es sehr wahrscheinlich, daß hier, durch die unmittelbare Einwirkung auf die Schilddrüsenfunktion die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung verändert worden ist. Der Grundumsatz als solcher kann hier keine wesentliche Rolle spielen, da ja sonst mit seinem Absinken, ein Anstieg der spezifisch-dynamischen Wirkung hätte eintreten müssen.

Auch durch den jeweiligen Zustand des Eiweißumsatzes, wie Bahn annimmt, läßt sich in den hier untersuchten Fällen die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung nicht erklären. Denn auch da, wo die Calorienzufuhr ausreichend und Stickstoffein- und -ausfuhr im Gleichgewicht waren, fanden sich deutlich erniedrigte Werte.

Daß Bestrahlung der Schilddrüse mit Röntgenstrahlen zu anatomischen und funktionellen Veränderungen der Schilddrüse führt, kann heute nicht mehr bezweifelt werden. Hierfür sprechen die ausgezeichneten Erfolge bei der Strahlenbehandlung der Basedowstruma. Auf die große Literatur zu diesem Thema kann hier nicht eingegangen werden. Sie ist u. a. zusammengestellt bei P. Krause (67), Holfelder (77), Rother (78). Von experimentellen Untersuchungen über die Beeinflussung endokriner Drüsen durch Röntgenstrahlen seien hier noch die Arbeiten von Szegö (80), Risse und Poos (81) erwähnt. Szegö fand, daß Röntgenbestrahlung der Schilddrüse die Adrenalinempfind-

lichkeit um so mehr herabsetzte, je größer sie in dem betreffenden Fall war. Bei Sympathikotonikern soll sich durch Schilddrüsenbestrahlung ein vorübergehender Verlust der Adrenalinempfindlichkeit herbeiführen lassen. Diese Wirkung soll nach Bestrahlung anderer Organe nicht eintreten. Risse und Poos stellten bei Röntgenbestrahlung der Oberbauchgegend, d. h. des Pankreas, der Leber, der Milz und der Nebennieren an Kaninchen Veränderungen der Pupillenweite fest. Sie nahmen als Folge der allgemeinen Röntgenstrahlungswirkung einen Reizzustand des parasympathischen Nervensystems an, vielleicht durch Vermittlung eines Pankreashormons (Insulin?). Es führte also bei diesen Autoren die Röntgenbestrahlung zu einer deutlichen Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus.

Wieweit bei den hier mitgeteilten, klinischen Untersuchungsergebnissen eine allgemeine Umstimmung des Reaktionsvermögens durch eine unmittelbare Einwirkung auf die Schilddrüse, vielleicht im Zusammenhang mit der Thymusdrüse vorliegt, wieweit sie auf dem Umwege über andere Faktoren des endokrinen Systems zustande kommt, oder auch, ob durch Einwirkung auf die Schilddrüse etwa eine Änderung im Eiweißstoffwechsel herbeigeführt wird, muß einstweilen unentschieden und späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Hier soll zunächst die Tatsache festgestellt werden, daß eine solche Einwirkung sich im Ausschlag der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zeigen kann.

V. Zusammenfassung.

I. Es wird ein kurzer geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Lehre von der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung und eine kurze Zusammenfassung des Schrifttums über ihren augenblicklichen Stand gegeben unter besonderer Berücksichtigung ihrer klinischen Bedeutung. Besonders wird hierbei hingewiesen, auf die teils widersprechenden, teils unklaren Ansichten über die Rolle der Ernährung und der einzelnen innersekretorischen Drüsen bei ihrem Zustandekommen, sowie auf eine etwa gesetzmäßige Beziehung der Höhe der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung zur Höhe des Grundumsatzes.

II. Die eigenen Beobachtungen und Untersuchungen betreffen Bestimmungen des Grundumsatzes und der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei Fett-süchtigen, bei Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere auch nach Röntgenbestrahlungen der Schilddrüse, bei Stoffwechselgesunden, bei einer Reihe verschiedenster anderer Erkrankungen, bei Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten und schließlich unter der Einwirkung einiger Medikamente.

Die Gaswechseluntersuchungen wurden mit dem Knippingschen Apparat ausgeführt, der sich als praktisch sehr brauchbar und zuverlässig erwiesen hat. Zur Bestimmung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung wurde in allen Fällen eine Probemahlzeit von 200 g leicht überbratenem, fein gewiegtem Beefsteak mit 40 g Butter und 80 g Weißbrot nach dem Vorschlag von Plaut und Liebesny verabreicht.

Hierbei wird auf die besondere Schwierigkeit, manchmal glatte Unmöglichkeit hingewiesen, bei Basedowkranken den Umsatz über länger als 3 Stunden

nach Einnahme der Mahlzeit zu verfolgen, wenn man nicht durch Unruhe unbrauchbar gewordene Werte erhalten will. Eigene Erfahrungen werden hierzu mitgeteilt.

Zur einfacheren und schnelleren Orientierung über den Ausschlag der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung beim Vergleich von Serienuntersuchungen wird in Anlehnung an ein Verfahren von Helmreich eine Methode der Flächenwertberechnung angewandt neben der sonst üblichen und unentbehrlichen prozentualen Beziehung der spezifisch-dynamischen Wirkung auf den Grundumsatz in 24 Stunden. Die Art der Berechnung wird in Kurven graphisch dargestellt.

An 57 Fällen von Fettsucht verschiedenster Genese werden Gaswechseluntersuchungen angestellt zur Klärung der Frage, wieweit ein etwa erniedrigter Grundumsatz, wie weit eine erniedrigte spezifisch-dynamische Nahrungswirkung als Ursachen der Fettsucht angesehen werden können, und weiter, ob die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung als differentialdiagnostisches Merkmal verschiedener Fettsuchtsformen in Frage kommt.

Es wurden nach klinischen Gesichtspunkten konstitutionelle Fettsucht, wobei auf familiäre Veranlagung und Zusammentreffen mit anderweitigen konstitutionellen Erkrankungen geachtet wurde, Fettsucht mit sicheren Merkmalen endokrinen Ursprungs, dann gesondert thyreogene Fettsucht und Myxödem und schließlich Dystrophia adiposogenitalis unterschieden.

Es fand sich in dem größeren Teil der Fälle eine Erniedrigung des Grundumsatzes unter die Harris - Benediktschen Normalzahlen, zum Teil um mehr als 10% auch bei den nichtthyreogenen Formen. Hierbei wird die Schwierigkeit, ein wirkliches Normalmaß zu gewinnen, kritisch erörtert unter Hinweis auf das Mißverhältnis von atmendem Gewebe zu den wenig oder gar nicht sauerstoffverbrauchenden Fettmassen. Besonders berücksichtigt wird deshalb bei den untersuchten Kranken ein etwa auffallendes Mißverhältnis zwischen Körpergewicht und Körpergröße.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen wird aus den gefundenen Zahlen der Schluß gezogen, daß bei der Fettsucht im allgemeinen eine Erniedrigung des Grundumsatzes nur dann als Ausdruck einer verminderten Oxydationsenergie gelten kann, wenn sie sehr ausgesprochen ist, schätzungsweise mindestens — 15% und mehr nach Harris - Benedikt beträgt. Dies gilt um so mehr, je hochgradiger die Fettsucht ist. Weiter folgt, daß eine Grundumsatzerniedrigung im allgemeinen nicht die ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung der Fettsucht spielen kann. Regelmäßig erniedrigt im Sinne einer allgemeinen Herabsetzung des Energiewechsels ist er nur bei den thyreogenen Formen.

Bei 21 von den obigen 57 Fettsüchtigen wurde außerdem die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bestimmt. Bei der Erörterung blieben zunächst diejenigen Fälle unberücksichtigt, die unter dem Einfluß diätetischer und medikamentöser Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten standen. Ein Vergleich mit den Werten bei 16 Nichtfetsüchtigen mit den verschiedensten andersartigen Erkrankungen, darunter Hypophysentumoren, Zustand nach epidemischer Encephalitis, vegetative Neurosen, Lues III, Morbus Banti, Morbus Addison,

Osteomalacie, Diabetes mellitus, Lungentuberkulose zeigt, daß von einer charakteristischen Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei der Fettsucht nicht die Rede sein kann. Insbesondere fehlte sie auch bei den hypophysären bzw. cerebralen Formen.

Hiernach kann also der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung weder ein ausschlaggebender Einfluß bei der Entstehung der Fettsucht im allgemeinen eingeräumt werden, noch kommt ihr eine praktisch klinische differentialdiagnostische Bedeutung bei der Unterscheidung der verschiedenen Fettsuchtsformen zu.

Der besondere Einfluß der Schilddrüse bzw. der Schilddrüsenstoffe auf die Höhe der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung wurde an 14 Kranken mit Hyperthyreosen bzw. mit Basedowscher Krankheit untersucht unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Ergebnisse bei den Hypothyreosen und den mit Schilddrüsenpräparaten behandelten Fettsuchtfällen.

Es fand sich bei den 14 Hyperthyreosen teils eine ähnliche Reaktion wie bei Stoffwechselgesunden, teils eine höhere. Im allgemeinen jedoch lagen die Zahlen niedriger als bei den untersuchten übrigen Krankheitsfällen, insbesondere bei einem Teil auch niedriger als bei den Hypothyreosen. Die Gegensätzlichkeit zwischen Basedowscher Krankheit und Myxödem, wie sie für das klinische Krankheitsbild kennzeichnend ist, kommt also in den Werten für die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung nicht zum Ausdruck.

Die Ursachen für die erniedrigte spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei den Hyperthyreosen könnten liegen:

1. In der Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung, d. h. sie könnten wegen des erhöhten Grundumsatzes prozentual erniedrigt sein.

2. In einem herabgesetzten Ernährungszustand oder in einer calorischen Unterernährung.

3. In besonderen Verhältnissen, die im Wesen der Basedowschen Krankheit begründet sind, oder in einem Zustand, der durch die vorgenommene Behandlung herbeigeführt sein könnte.

Zu 1. Bei der Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung ist zu unterscheiden zwischen Grundumsatzsteigerungen nach Schilddrüsenverfütterung und erhöhtem Grundumsatz bei Schilddrüsen-erkrankungen.

Bei den untersuchten Basedowkranken zeigte sich weder gesetzmäßig ein Abfallen der spezifisch-dynamischen Wirkung mit steigendem Grundumsatz, noch fand sich bei Serienuntersuchungen ein Anstieg mit unter der Behandlung fallenden Grundumsatz. In 2 Fällen zeigte sich prozentuales Absinken der spezifisch-dynamischen Wirkung zugleich mit absolutem, in einem dritten Fall auffallend geringes Ansteigen sowohl der prozentualen als auch der absoluten Zahlen, bei starkem Anstieg des Grundumsatzes, ähnliche Verhältnisse in einem 4. Fall. Bei Serienuntersuchungen ergab sich im allgemeinen ein schrittweises Absinken der spezifisch-dynamischen Wirkung bei den Basedowkranken.

Bei den Kranken, insbesondere den behandelten Fettsüchtigen, bei denen der Grundumsatz durch Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten gesteigert war, ließ sich die von Pollitzer und Stolz gefundene Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Nahrungswirkung nachweisen, soweit vorher einigermaßen normale Grundumsatzverhältnisse vorlagen, d. h. hier sank im allgemeinen die spezifisch-dynamische Wirkung mit steigendem Grundumsatz prozentual ab, während der absolute Ausschlag, in Calorien ausgedrückt, meist wenig verändert wurde.

Da jedoch, wo ein ausgesprochener Mangel an Schilddrüseninkret vorlag, d. h. bei 2 Schwermyxödemkranken stieg die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung mit steigendem Grundumsatz prozentual und absolut beträchtlich an. Hier ist zu berücksichtigen, daß die erzielte Grundumsatzsteigerung nur eine relative war, die den Körper erst auf sein normales Verbrennungsmaß brachte. In den anderen Fällen war sie eine absolute, die über das physiologische Maß von Verbrennungen hinausging.

Es ergibt sich also, daß die Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Nahrungswirkung keine hinreichende Erklärung für die gefundenen niedrigen Werte bei den Hyperthyreosen bietet; ferner, daß diese Beziehung offenbar sowohl bei den untersuchten Hyperthyreosen als auch bei 2 Myxödemkranken aufgehoben und nur erhalten war bei Kranken ohne nachweisbare Anzeichen gestörter Schilddrüsenfunktion, bei denen die Grundumsatzsteigerung durch künstliche Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten herbeigeführt war.

Zu 2. Zunächst mußte untersucht werden, ob bei den Kranken mit künstlicher Schilddrüsenzufuhr die Erniedrigung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung bei steigendem Grundumsatz nicht ausschließlich Folge der therapeutisch durchgeführten Unterernährung war. Es wurde deshalb nachgewiesen, daß auch bei calorisch reichlicher Ernährung die Beziehung zwischen spezifisch-dynamischer Wirkung und Grundumsatz erhalten blieb.

Daß die niedrigen Werte der spezifisch-dynamischen Wirkung bei den Hyperthyreosen nicht allein Folge eines herabgesetzten Ernährungszustandes sein können, läßt sich einleuchtend bei einer Basedowkranken nachweisen bei der mit steigendem Körpergewicht bis zu beträchtlicher Übergewichtigkeit die spezifisch-dynamische Wirkung schrittweise absinkt. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei 2 anderen Kranken.

Darüber hinaus wurde bei 4 Basedowkranken der Versuch gemacht, unter Berücksichtigung des erhöhten Umsatzes eine calorisch ausreichende, sogar reichliche Ernährung durchzuführen und ihren Einfluß auf die spezifisch-dynamische Wirkung festzustellen. Bei 2 dieser Kranken ließ sich eine calorisch völlig ausreichende Nahrungszufuhr wegen Appetitmangels oder auftretender Magen-Darmstörungen nicht erzielen, bei 2 anderen jedoch gelang sie. Hier ergab sich, daß auch eine calorisch ausreichende Ernährung, insbesondere auch bei genügender Stickstoffzufuhr, die spezifisch-dynamische Wirkung nicht auf Werte wie bei Stoffwechselgesunden brachte. Eine flüchtige Steigerung nach der ersten Stunde in einem Fall wurde auf die Überfütterung mit Eiweiß zurückgeführt. Sehr bemerkenswert waren die immer noch höher liegenden Zahlen

für die spezifisch-dynamische Wirkung bei den viel stärker unterernährten Fettsüchtigen während der Schilddrüsenverabreichung.

Es lassen sich also bei den untersuchten Hyperthyreosen die niedrigen Werte der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung weder durch einen herabgesetzten Ernährungszustand, noch durch eine calorische Unterernährung hinreichend erklären.

Zu 3. Nach Ausschluß der unter 1 und 2 erörterten Erklärungsmöglichkeiten wird als eine wesentliche Ursache der gefundenen niedrigen Werte für die spezifisch-dynamische Wirkung eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch die erfolgte Röntgenbestrahlung der Schilddrüse und Thymusdrüse, unterstützt in einigen Fällen noch durch eine Unterbindung von Schilddrüsengefäßen, angenommen. Diese Annahme erscheint gestützt durch die Tatsache, daß gerade in den durch Bestrahlung und Gefäßunterbindung besonders energisch beeinflussten Fällen die Erniedrigung [der spezifisch-dynamischen Wirkung besonders ausgesprochen war.

Die besonderen Verhältnisse, die bei den Hyperthyreosen vorliegen, und die einen einfachen Vergleich mit künstlich hyperthyreotisch gemachten anderen Kranken erschweren, liegen zunächst einmal darin, daß das Wesen der Basedow'schen Krankheit nicht lediglich mit einem Zuviel an Schilddrüseninkret erklärt werden kann, sondern daß hier eine komplizierte, sehr wahrscheinlich pluriglanduläre Störung unter Mitbeteiligung des ganzen Systems vorliegt, von dem der Ausschlag der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung abhängig ist. In einer Reihe der hier untersuchten Fälle im besonderen hat offenbar die Einwirkung auf Schilddrüse und Thymusdrüse noch darüber hinaus das Reaktionsvermögen auf den Nahrungsreiz verändert.

Untersuchungen über die Wirkung des Ephetonins, des Chinins und der Allgemeinbestrahlung mit Höhensonne auf die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung ergaben beim Ephetonin auch bei calorisch ausreichender Ernährung und Stickstoffgleichgewicht keinen Einfluß. Chinin führte in einer Dosis von 0,2 g per os auch ohne Eiweißmahlzeit bereits zu einer Umsatzsteigerung im Verlauf der nächsten 4 Stunden. Bei einem intensiv höhensonnenbestrahlten Kranken fand sich eine leichte Steigerung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung gegen vorher.

III. Nach einer knappen Übersicht über die herrschenden Theorien der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung wird ausführlicher auf die Ansichten Abelins und seiner Mitarbeiter sowie Bahns eingegangen. Für die an Tierversuchen gewonnene Ansicht Abelins und seiner Mitarbeiter, daß Schilddrüsenzufuhr die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung steigere, läßt sich aus den hier mitgeteilten Untersuchungsergebnissen keine Bestätigung ableiten. Seine Auffassung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung als einer Schutzmaßnahme des Organismus, insbesondere seine Annahme einer Schädigung der Zelle durch die Schilddrüsenzufuhr und eine hierdurch bedingte Änderung der spezifisch-dynamischen Wirkung stellt sich als unhaltbar heraus in ihrer Anwendung auf die hier untersuchten Myxödemfälle. Auch die Vorstellung Bahns, daß die Schilddrüse nur mittelbar auf dem Umwege über den Grundumsatz die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung beeinflusse, läßt sich nicht

in Übereinstimmung bringen mit dem vollkommenen Auseinanderfallen der Beziehung zwischen Grundumsatz und spezifisch-dynamischer Wirkung bei den thyroxinbehandelten Myxödemkranken und bei den Basedowkranken.

Hier läßt sich vielmehr aus den gefundenen Zahlen bei therapeutisch energisch beeinflußten Schilddrüsen die Schlußfolgerung ziehen, daß die Schilddrüse, vielleicht im Zusammenhang mit der Thymusdrüse, sei es durch Beeinflussung ihrer besonderen Rolle im Eiweißstoffwechsel, sei es erst auf dem Umwege über andere Faktoren des endokrinen Systems den Ausschlag der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung unmittelbar entscheidend zu beeinflussen vermag.

IX. Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie¹.

Von

C. Kruchen-Münster i. W

Mit 13 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	407
I. Einleitung	414
1. Kurzer geschichtlicher Überblick und Krankheitsbegriff	414
2. Heutiger Stand der Klinik und der Röntgentherapie der Lymphogranulomatose	415
3. Klinik und Röntgentherapie	420
4. Unser Beobachtungsmaterial	420
II. Klinische Beobachtungen bei unseren Kranken	421
1. Ätiologie	421
2. Krankheitssymptome und Verlauf	430
3. Auszüge aus den Krankheitsgeschichten	442
III. Eigene Beobachtungen	457
1. Blutuntersuchungen	457
2. Bakteriologische und serologische Untersuchungen	461
3. Experimentelle Untersuchungen	465
4. Sonstige Untersuchungen	466
IV. Schlußfolgerungen aus den klinischen und Laboratoriumsuntersuchungen	467
V. Die Röntgentherapie der Lymphogranulomatose	472
1. Kritische Besprechung der bisherigen Bestahlungsergebnisse	473
2. Eigene Beobachtungen bei der Röntgenbestrahlung	475
3. Kritisches zur Wirkungsweise der Röntgenstrahlen bei Lymphogranulomatose	487
VI. Schlußfolgerungen und Richtlinien der Röntgentherapie	490

Literatur.

- Alpin und Glahn: A case of Hodgkins disease treated with Roentgen rays for six years. Arch. int. Med. Sept. 1922. Ref. Zbl. inn. Med. 12, 200 (1923).
- Arkin: Familial mediastinal lymphogranuloma. Amer. J. med. Sci. 171, 669—682 (1926).
- Arnell, S.: Two cases of Hodgkins disease with bone destruction. Acta radiol. (Stockh.) VIII 3, Nr 43, 259 (1927).
- Arzt: Lymphogranulomatose mit sekundärem Übergreifen auf die Haut. Klin. Wschr. 1922, 606.

¹ Aus der medizinischen Universitätsklinik in Münster i. W. (Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. Paul Krause.)

- Ascanazy: Lymphogranulomatose des Knochenmarkes. Münch. med. Wschr. **1921**, 654.
— in Henke-Lubarsch Bd. 1, 2. Teil, S. 775. 1927.
- Aschoff: Umstimmung bei Carcinombestrahlung bei Prym. Strahlenther. **21**, 323.
- ABmann: Ref. Lpz. med. Ges. **1922**. Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 15, 572.
- Becher, Franz: Über Lymphogranulomatose mit Hauterscheinungen. Arch. f. Dermat. **135**, 31 (1921).
- Beck: Strahlenbehandlung bei Lymphogranulomatose. Strahlenther. **19**, 227 (1925).
- Bélot und Nathan: Bull. Soc. Radiol. méd. France **13**, 67. Ref. bei Holthusen 1925.
- Biebl: Beitrag zur intestinalen Lymphogranulomatose. Dtsch. Z. Chir. **198**, H. 1/2, 104 bis 108 (1926).
- Biebrich, R.: Über Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. **1920**, 193.
- Biggs, A. D. und A. R. Ellioth: Pseudoleukämia gastrointestinalis. J. amer. med. Assoc. **83**, 178 (1924).
- Blakeslee, G. A.: Kompression of the spinal cord in Hodgkins Disease. Arch. of Neur. **20**, Nr 1, 130—137 (1928).
- Bierich, R.: Über Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **1920**, 128.
- Bloch: Erythema toxicum bullosum und Hodgkinsche Krankheit. Arch. f. Dermat. **87**, 287 (1907).
- Böge, H.: Über Lymphogranulomatose und ihre Behandlung. Klin. Wschr. **1923**, 579.
- Boles: Abdominal type of Hodgkins Disease, primary in the retroperitoneal glands. Med. Clin. N. Amer. **10**, 313—330 (1926).
- Brugmann, W.: Lymphogranulomatose und Röntgenbehandlung. Strahlenther. **22**, 280 (1926).
- Brunner, A.: Ein Fall von Lymphogranulomatose mit stürmischem Verlauf. Wien. klin. Wschr. **1925**, 930.
- Burman: Treatment of Hodgkins Disease by irradiation. J. amer. med. Assoc. **87**, 1445 bis 1452 (1926).
- Burgers und Wohlfeil: Bedeutung der hämolytischen Streptokokken für die Ätiologie des Scharlachs. Klin. Wschr. 1928 Nr 9, 389.
- Carlslaw, J. und J. Joung: Case of Hodgkins Disease with paraplegia and other somewhat rare complications. Sonderabdruck aus Glasgow med. J., Okt. **1927**.
- Catsaras, J. und B. Georgantas: Über einen Fall von lokalisiertem Hodgkinschen Granulom der Ileocoecalklappe. Virchows Arch. **216**, 107 (1914).
- Carina - Pratesi: Über das maligne Lymphogranulom. Policlinico, sez. chir. **32**, H. 5, 244 (1925).
- Carman: The röntgen of diseases of the alimentary canal zit. bei Junhagen.
- Chaoul, H. und K. Lange: Über Lymphogranulomatose und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. Strahlenther. **15**, 620 (1923).
- — Münch. med. Wschr. **1923**, 725.
- Cohn, M.: Diagnose und Behandlung der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgenbestrahlung. Z. Röntgenkde **4**, Nr 3/4 (1920).
- Cramer, O.: Über eigenartigen Verlauf maligner Lymphdrüsenkrankung bei intensiver Röntgenbestrahlung. Jb. Kinderheilk. **105**, 68 (1924).
- Curschmann, H.: Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **1922**, 1169.
- Czepa, O.: Fortschr. Röntgenstr. **1921/22**, 186.
- Czerny: Ein Fall von malignem Lymphom bei einem 3¹/₂jährigen Kind. Prag. med. Wschr. **1891**, 77.
- Dautwitz: Lymphogranulomatose und Radiumbestrahlung. Strahlenther. **25**, 375 (1927).
- Desjardins: The rationale of Radiotherapie of Hodgkins Disease and Lymphosarcoma. Amer. J. Roentgenol. **17**, Nr 2, 232 (1927).
- Domagk, G.: Wirkung der Röntgenbestrahlung auf lymphogranulomatöses Gewebe. Med. Welt **1**, Nr 6 (1927).
- Domagk und Neuhaus: Virchows Arch. **264**, 255 (1927).
- Drope, H.: Zur Kenntnis der Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauches. Virchows Arch. **259**, 147 (1923).
- Dossecker: Zur Kenntnis der Hautlymphogranulomatose. Arch. f. Dermat. **127**, 596 bis 650 (1919).
- Dürk, H.: Lymphogranulomatose und Unfall. Ein Gutachten. Dtsch. med. Wschr. **1923**, 775 u. 808.

- Ebstein: Das chronische Rückfallfieber. Berl. klin. Wschr. 565 u. 837.
- Fabian, E.: Sammelreferat. Zbl. Path. 22, 145 (1911).
- Falta, Kriser, W. und L. Zehner: Über Behandlung von Lymphdrüsentumoren mit Thorium X. Med. Klin. 12, 37.
- Fleischmann: Die Differentialdiagnose der Hodgkinschen Krankheit. Sonderabdruck aus den Charité-Ann. 36. Berlin: August Hirschwald.
- Fischer, F.: Über malignes Lymphom. Arch. klin. Chir. 55, 467 (1897).
- W.: Genitalkrebs und Lymphogranulomatose der Parotis. Dtsch. Z. Chir. 197, H. 1/6, 242—250 (1926).
- Fraenkel, E.: Demonstration Much-Fraenkelscher antiforninfester granulärer Stäbchen usw. Münch. med. Wschr. 1911, 1266.
- Über Hodgkinsche Krankheit. Münch. med. Wschr. 1912, 167 u. Dtsch. med. Wschr. 1912, 637. Über die sog. Pseudoleukämie. Ref. Verh. dtsh. path. Ges. April 1912, 5.
- Fränkel und Much: Über Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. 1918, 971.
- — Bemerkungen zur Ätiologie der Hodgkinschen Krankheit und der Leukaemia lymphatica. Münch. med. Wschr. 1910, 685.
- — Weitere Untersuchungen über Lymphogranulomatose. Z. Hyg. 99, 391 (1923).
- Frankenberger, O.: Malignes Granulom des Mediastinums in die Trachea penetrierend. Mschr. Ohrenheilk. 48, 161 (1914).
- Freund: Role of the reticulo-endothelial system in tuberculin hypersensitiveness. J. of Immun. 1926, 383—391. Zit. bei Watson.
- L.: Erfolgreich mit Röntgenstrahlen behandelter Fall von Lymphogranulomatose. Z. klin. Med. 1924, 179.
- Zur Röntgendiagnose und Therapie der Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. 1924, 2216 u. Wien. klin. Wschr. 1924, 239.
- W.: Wien. klin. Wschr. 1924, 239.
- Gabli und Barbacci: Rich. sull'etiologia della pseudoleucaemia. 1892 zit. bei Ziegler.
- Gamma, C.: Studien zur Ätiologie der malignen Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. 1924, 1629.
- Glaser, F.: Vegetatives Nervensystem und Blutzusammensetzung. Fol. haemat. (Lpz.) 35, H. 4, 353—368 (1928).
- Gilbert, R.: Röntgentherapie der Lymphogranulome. Kongreßzbl. inn. Med. 38, 17 (1925).
- Fortschr. Röntgenstr. 1925, 169.
- Gowers: Zit. bei Dautwitz, Strahlenther. 25, 375 (1927).
- Graber: Paroxysmal trachycardia with mediastinal Hodgkins Disease. Amer. Heart J. 1. Juni 1926, 564—68.
- Grawitz: Zit. bei Dautwitz, Strahlenther. 25, 375 (1927).
- Groß: Virulenz und Virulenzprüfungsmethoden von Staphylokokken. Klin. Wschr. 1927, Nr 48, 2281.
- Großmann, B. und F. Schlemmer: Ein bemerkenswerter Fall von Lymphogranulomatose der Haut, Hypopharynxschleimhaut und des Magens. Klin. Wschr. 1922, 2590.
- Über eine bisher nicht beschriebene Hauterkrankung, Lymphogranulomatosis cutis. Beitr. path. Anat. 39, 450 (1906).
- Grott, de J.: Lymphogranulomatosis intestini. Frankf. Z. Path. 26, 383 (1922).
- Gruber, G. B.: Lymphogranulomatose und Bestrahlungswirkung. Dtsch. mil.ärztl. Z. 1916, zit. bei Lubarsch Wätjen.
- Guilbert, H. J.: Studien über Änderungen in der lamellosen Struktur des schlaffen Bindegewebes. Bull. Soc. Sci. méd. et biol. Montpellier 1925, 505—31. Ref. Z. Chir. 34, 452 (1926).
- Haberfeld, W.: Ein besonderes in Südamerika vorkommendes malignes Lymphogranulom parasitären Ursprungs. Klin. Wschr. 1922, 1678.
- Halberstädter, L.: Die Röntgentherapie in der inneren Medizin. Dtsch. med. Wschr. 1924, Nr 24, 1138.
- Strahlenther. 19, 1049 (1925).
- Halir, O.: Perniziöse Anämie und Lymphogranulomatose. Med. Klin. 1925, 498.
- Hayden, Helen und Apfelbach: Gastrointestinale Lymphogranulomatose. Arch. Path. a. Labor. Med. 4, Nr 5, 743—70 (1927).
- Hauck, G.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. 1929, 184.

- Hecker und Fischer: Zur Kenntnis der Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 482, 520.
- Heimann - Hatry, W.: Primäre isolierte Lymphogranulomatose des Darmes. Med. Klin. **1926**, Nr 22, 958.
- Heiner, H.: Zur Kenntnis der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie. Inaug.-Diss. Münster i. W. 1927.
- Heineke: Bemerkungen über Röntgentherapie bei Pseudoleukämie. Dtsch. Z. Chir. **78**, 196.
- Heissen, F.: Zur Klinik der akuten Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1923**, 1640.
- Henke, Fr.: Zur Pathologie der Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1921**, 2308.
— Zur Lymphogranulomfrage. Berl. klin. Wschr. **20**, 1113.
- Henke - Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin Bd. 1, 1. Teil u. 2. Teil. 1926.
- Heuck, W.: Über Lymphogranulomatosis cutis nodularis bei ausgebreiteter Lupuserkrankung. Arch. f. Dermat. **113**, 417 (1912).
- Herzog - Salzmann: Röntgentherapie der inneren Krankheiten 1923.
- Hirschfeld, H.: Lymphogranulomatose der Haut. Berl. klin. Wschr. **1917**, 1018.
- Hochgürtel, H. M.: Die Röntgentherapie der Pseudoleukämie. Fortschr. Röntgenstr. **1914**, 638.
— Medizinische Poliklinik Bonn, Geh.-Rat Krause. Inaug.-Diss. 1910.
- Hodgkin: Some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. chir. Trans. **17**, 68 (1832).
- Hoffmann, E.: Lymphogranulomatose mit pemphigusartigen Ex- und Enanthen neben granulomatösen Hautknoten. Dtsch. med. Wschr. **1915**, 1117.
— M.: Über klinische Erscheinungen bei gastrointestinaler Pseudoleukämie. Arch. klin. Chir. **82**, 794 (1907).
- Holfelder: Erfahrungen mit der Röntgentherapie der malignen Tumoren. Strahlenther. **15**, 715 (1923).
- Holthusen: Der Zeitfaktor bei der Röntgenbestrahlung. Strahlenther. **21**, 275 (1926).
— Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Lehrbuch der Strahlentherapie. Herausgegeben von H. Meyer. Bd. 3. 1925.
- Howell und Tower: Effect of blockade of the reticulo-endothelial system on agglutinin formation. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**. Mai **1926**, 759—60.
- Hulten, O.: Ein Fall von Elfenbeinwirbel bei Lymphogranulomatose. Acta radiol. (Stockh.) **VIII 3**, Nr 43, 245 (1927).
- Isaacs, S.: Larvierte Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. **1919**, 500.
— Zur Klinik des Lymphogranuloms. Münch. med. Wschr. **1919**, 699.
- Jassinowsky: Die Einwirkung der Limanprocedures auf die Emigration der Leukocyten. Z. physik. Ther. **32**, 137 (1926/27).
- Jong, de J.: Beitrag zur Kenntnis des primären isolierten Lymphogranuloms des Darmes. Frankf. Z. Path. **31**, 54 (1925).
- Jugenburg: Lymphogranulomatose und Reststickstoff. Strahlenther. **1927**, 289.
- Jungeblut und Berlot: Role of the reticulo-endothelial system in immunity. J. Ery. Med. **1926**, 797; **1926**, 129—145.
- Käding, K.: Röntgenbehandlung der Lymphogranulomatose. Fortschr. Röntgenstr. **28**, 596 (1926/27).
- Kaiserling: Erkrankungen der Mundhöhle in Henke-Lubarsch IV, 2. Teil, S. 1060. Berlin: Julius Springer 1928.
- Kan, J. N.: Report of a case of lymphogranulomatosis in the stomach. Surg. dep. Dairen hosp. Dairen. J. of orient. Med. **5**, Nr 1, 9—10 (1926). Ref. Zbl. Chir. **37**, 606 (1927).
- Kanzow: Münch. med. Wschr. **1923**, 597.
- Katznelson, P.: Über einen Fall von Nischenbildung und Pylorusstenose infolge Granulomatose des Magens. Wien. Arch. klin. Med. **7**, 117 (1923).
- Kawatsura, Ch.: Zur Ätiologie der Lymphogranulomatose. Frankf. Z. Path. **31**, 450 (1925).
- Keith, Rowntrie und Geraghty: Arch. interessant. Med. **1925**, 547, zit. bei Seyderhelm und Lampe: Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **27**, 298 (1925).

- Klewitz: Röntgendosierung und Röntgenerfolge bei inneren Krankheiten. Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 10, 285.
- F. und G. Lullies: Beitrag zur Prognose der malignen Lymphome. Klin. Wschr. **1924**, Nr 7, 276.
- Kofoid, G. A., Boyers und Swezy: Occurrence of Endamoeba Dysenterial in the Lesions of Hodgkins Disease. J. amer. med. Assoc. **78**, 1604 (1922).
- Konjetzny: Die Entzündungen des Magens in Henke-Lubarsch Bd. 4, 2. Teil, S. 1060. Berlin: Julius Springer 1928.
- Kovacz: Lymphogranulomatose. Strahlenther. **1927**, 324.
- Kraus, E. J.: Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. **1918**, 705.
- Krause, P.: Zur Röntgenbehandlung von Bluterkrankungen. Fortschr. Röntgenstr. **8**, 209 (1904/05).
- Zur Röntgenbehandlung der Leukämien und Pseudoleukämien. Fortschr. Röntgenstr. **8**, 383 (1904/05).
- Über Schädigungen innerer Organe durch Röntgenstrahlung und Schutzmaßregeln dagegen. Münch. med. Wschr. **1906**, 26.
- Dtsch. med. Wschr. **1905**, 691.
- und Garr é: Lehrbuch der Therapie innerer Krankheiten. Röntgentherapie der Lymphogranulomatose S. 531. Jena: Gustav Fischer 1911.
- und K. Ziegler: Experimentelle Untersuchungen über Einwirkungen der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. Fortschr. Röntgenstr. **10** (1906/07).
- Kren, O.: Die Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. **1919**, 905.
- Ein Beitrag zur Lymphogranulomatosis cutis. Arch. f. Dermat. **130**, 549 (1921).
- Kuczynsky, M. H. und G. Heuck: Zur Pathogenese der Lymphogranulomatose. Z. klin. Med. **99**, 102 (1923).
- Kuhlmann, B.: Über ein besonderes Krankheitsbild der Lymphogranulomatose. Med. Klin. **1925**, 661.
- Kühnau: Zur Pathogenese und Symptomatologie der Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. **1921**, 183.
- Kuklova: Lymphogranulomatose und sekundäre Infektion. Bratislav. lék. Listy **6**, Nr 3 (1926). Ref. Zbl. inn. Med. **1927**, Nr 25, 614.
- Lange, M.: Lymphogranulomatose des Darmes. Münch. med. Wschr. **1925**, 960.
- La Roy: Etude anatomo-pathologique et clinique de la tuberculose. Arch. internat. Chir. **1906/07**. Zit. bei Junghagen.
- Lazarus, P.: Z. ärztl. Fortbildg **1925**, Nr 13, 388.
- Lichtenstein, A.: Untersuchungen über die Ätiologie der Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. **1922**, 982 u. Frankf. Z. Path. **24** (1921).
- Longcope, W.: Oslers Moderne medicine Bd. 5, S. 227. Philadelphia 1927.
- Lubarsch, O.: Über Lymphogranulomatose. Berl. klin. Wschr. **1928**, 718.
- Demonstration eines Falles von Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1922**, 396.
- Zur Kenntnis der atypischen Lymphogranulomatose. Zbl. Path. **33**, 161, Sonderb. 23.
- und J. Wätjen: Allgemeine und spezielle pathologische Histologie der Strahlenwirkung. Sonderabdruck aus dem Handbuch der gesamten Strahlenkunde. Herausgegeben von P. Lazarus. Bd. 1. 2. Lief. München: J. F. Bergmann 1927.
- Lüdin: Beitrag zur Röntgenbehandlung der Sarkome und Lymphogranulomatose. Schweiz. med. Wschr. **1926**, 366. Ref. Zbl. Chir. **36**, 100 (1927).
- Luhmann, A.: Kombinierte Röntgen- und Sonnenbehandlung bei Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **1921**, 1249.
- Lupu, N. G. und E. Cracium: Maladie de Hodgkin aigue a localisation gastrointestinale, pancreatique et retroperitoneale prédominante. Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest **6**, 77—81 (1924), zit. bei Hayden, Helen und Apfelbach.
- Majocchi und Picchini: Giorn. internat. Sci. med. **1886**, Nr 3, zit. bei Ziegler.
- Mayer, K.: Histologische Veränderungen des Lymphogranuloms unter der Einwirkung der Röntgenbestrahlung. Frankf. Z. Path. **1920**, 443.
- Über tumorförmiges Lymphogranulom des Mediastinums und der Trachea. Berl. klin. Wschr. **1920**, 499.
- Merk, L.: Das Wesen eines Falles von Hodgkinscher Krankheit. Virchows Arch. **230**, 139 (1921).
- Meyer, M.: Lymphogranulomatose und Amyloidose. Berl. klin. Wschr. **1920**, 830.

- Meyeringh, H.: Über einen Fall von Lymphogranulomatose mit Durchbruch durch die Haut. Münch. med. Wschr. **1923**, 343.
 — Dtsch. Z. Chir. **176**, 185 (1922).
- Michalitsche, G.: Lymphogranulomatose und Ikterus. Berl. klin. Wschr. **1919**, 546.
- Morawitz, P.: Blut und Blutkrankheiten. Im Handbuche für innere Medizin von Mohr und Stæhelin. 2. Aufl. Bd. 4. 1926.
- Much: Neue Forschungen über die Hodgkinsche Krankheit und ihre Beziehungen zur Tuberkulose. Münch. med. Wschr. **1912**, 1516.
- Müller, Ed.: Über das Lymphogranulom der inneren Organe. Sonderabdruck Sitzgsber. Ges. Förderung ges. Naturwiss. Marburg **62**, H. 14, 435 (1927).
- Müller und Boles: Abdominal manifestations of Hodgkins disease. J. amer. med. Assoc. **1927**. Ref. Zbl. inn. Med. **1927**, Nr 25, 615.
- Münch: Terminologie, Ätiologie und Behandlung der Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1924**, 1693.
- Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1923.
- Nanta, A.: Mycosis fungoides et lymphogranulomatose. Straßburg. méd. **2**, Nr 19, 20—24. Ref. Zbl. Chir. **37**, 155 (1927).
- Negri de und Mieremet: Zur Ätiologie des malignen Granuloms. Zbl. Bakter. **68**, 292 (1913).
- Neumann, E.: Farblose Blut- und Eiterzellen. Berl. klin. Wschr. **1878**, Nr 41, 607.
- Nicolai und Staub: Lymphogranulomatose bei einem javanischen Malayen. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indien **52**, 10—15. Ref. Zbl. inn. Med. **12**, 200 (1923).
- Notthaft von: Ein Fall von Pseudoleukämie. Beitr. path. Anat. **25**, 309 (1899).
- Novacz und Bianchi: Granulomatosi gastropylorica. Rev. Assoc. méd. argent. **1924**, 187. Ref. Zbl. Chir. **33**, 109 (1926).
- Novotny: Lymphogranulomatose zuluadicum a strevni. Čas. lék. česk. **62**, 224—226 (1923).
- Omodei-Forini: Linfogranuloma maligno primitivo dell intestino. Haematologica (Palermo) **7**, 385 (1926).
- Oslers: Moderne Medicine Mac Grae. Vol. V. Philadelphia: Lea und Febiger 1927.
- Paltauf: Lymphosarkom (Lymphosarkomatose, Pseudoleukämie, Myelom, Chlorom). Erg. Path. **38**, 652 (1896).
- Lokalisiertes Lymphogranulom mit Amyloidose. Verh. dtsch. path. Ges. **15**. Tagg **1912**.
- Pamperl, R. und C. Terplan: Ein Beitrag zur intestinalen Lymphogranulomatose. Med. Klin. **1925**, 1679.
- Parrisius, W.: Röntgentiefenbestrahlung in der inneren Medizin. Strahlenther. **14**, 872 (1923).
- Röntgenbehandlung innerer Krankheiten. Leipzig 1926.
- Partsch, F.: Beitrag zur Lymphogranulomatosis intestinalis. Berl. klin. Wschr. **1921**, 1257.
- Parvulek: Das klinische Bild des Lymphogranuloms. Čas. lék. česk. **1927**, Nr 7. Ref. Zbl. inn. Med. **1927**, Nr 25, 615.
- Pfeiffer: Zur Röntgenbehandlung der malignen Lymphome und ihre Erfolge. Beitr. klin. Chir. **78**, 196.
- Prym, P.: Die therapeutischen Röntgenbestrahlungen vom pathologisch-anatomischen Standpunkte. Handbuch der Röntgentherapie von P. Krause. 1924. Verlag W. Klinkhardt.
- Tuberkulose und malignes Granulom der axillaren Lymphdrüsen. Sonderabdruck nach einem Vortrage gehalten in der Niederrhein. Ges. Natur- u. Heilk. Bonn 3. Juli 1914.
- Quadrone: Über das Auftreten einer exsudativen Pleuritis in 2 Fällen von lymphatischer Pseudoleukämie während der Behandlung mit Röntgenstrahlen. Zbl. inn. Med. **1905**, 763.
- Reeves, R.: Lymphogranulom der Orbita. Radiologie **4**, 47 (1927).
- Rieder-Rosenthal: Handbuch der Röntgenkunde. Bd. 3, S. 160. 1922.
- Rijssel van: Zwei Fälle von akutem Lymphogranulom. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1**, 2742—47 (1926). Ref. Zbl. inn. Med. **1927**, Nr 25, 614.
- Rosenow: Blutkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.
- Rosenthal, Felix: Über die lavierte Form der Hodgkinschen Krankheit. Berl. klin. Wschr. **1913**, 2382.
- Russel: Drei bemerkenswerte Fälle von Lymphogranulomatose. Beitr. path. Anat. **1914**, Nr 58.

- Saxl und Donath: Wasserhaushalt und reticulo-endotheliales System. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 31.
- Schaaf, J.: *Strahlenther.* **15**, 323 (1923).
- Schallong, H.: Lymphogranulomatose und Amyloidose. *Virchows Arch.* **257**, H. 1/2.
- Schiffner: Zur Kasuistik der Lymphogranulomatose. *Med. Klin.* **1921**, 1170.
- Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena: Gustav Fischer 1924.
- Schittenhelm, A.: Reticulo-endotheliales System in „Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1925.
- Schlagenhauffer, F.: Granulomatosis. *Verh. dtsh. Ges. Naturforsch. Wien.*, Sept. **1913**, Teil 2, 196 (1914).
- Beiträge zur pathologischen Anatomie der Lymphogranulomatosis des Magen-Darmtrakts. *Arch. path. Anat.* **237**.
- Schlecht: Die Röntgentherapie in der inneren Medizin. *Münch. med. Wschr.* **1920**, Nr 28, 800.
- Schlesinger, H.: Syphilis und Blutkrankheiten. III. Teil in Syphilis und innere Medizin S. 176. Wien: Julius Springer 1928.
- Schmorl: Zit. bei Dautwitz. *Strahlenther.* **25**, 375 (1927).
- Schreiner und Mattick: Strahlenbehandlung in 46 Lymphogranulomatosefällen. *Z. klin. Med.* **1924**, 718.
- — *J. Canc. Res.* **1924**, Nr 4. *Ref. Zbl. Ther.* **30**, 129 (1925).
- Schridde: Die blutbereitenden Organe (Hodgkinsches Granulom). *Aschoff, spezielle Pathologie* 1909.
- Schnittert: Beitrag zur Röntgentherapie der Leukämien. Inaug.-Diss. Münster 1928.
- Schucht, P.: Lymphogranulomatose und Amyloidose. *Berl. klin. Wschr.* **1921**, Nr 13, 68.
- Senn, N.: *New York med. rec.* Zit bei P. Krause. *Dtsch. med. Wschr.* **1905**, 691.
- Shoemaker, A.: A case of Hodgkin disease. *N. Y. med. J.* **1904**, 1914 zit. bei Hochgürtel.
- Star, H.: Über die Milz bei Lymphogranulomatose. *Münch. med. Wschr.* **1922**, 96.
- Star und Synwoldt: Über Lymphogranulomatose, insbesondere an den großen Gallengängen. *Klin. Wschr.* **1922**, 1278.
- Steiger, O.: Klinik und Pathologie der Lymphogranulomatosis (Paltauf - Sternberg). Beobachtungen und experimentelle Studien bei 9 Fällen von malignem Granulom. *Z. klin. Med.* **79**, 452 (1914).
- Blutbefund bei der Lymphogranulomatose. *Berl. klin. Wschr.* **1913**, 2129.
- Steindl, H.: Über einen Fall von Lymphogranulomatose des Magens. *Arch. klin. Chir.* **130**, 110 (1924).
- Sternberg, C.: Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates. Wien 1924.
- Die Lymphogranulomatose. *Klin. Wschr.* **1925**, 529.
- Strümpell von: *Fortschr. Röntgenstr.* **8**, 453 (1905).
- Sussig, I.: Zur Kenntnis der intestinalen Form der Lymphogranulomatose. *Med. Klin.* **1924**, 415.
- Junghagen, Sven: Lymphogranulomatosis des Ventrikels. *Acta radiol (Stockh.)* **8**, 317 (1927).
- Terplan, K.: Über die intestinale Form der Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.* **237**, 241 (1922).
- Terplan und Wallesch: Ein Fall von intestinaler Lymphogranulomatose. *Med. Klin.* **1923**, 1428.
- Urchs, O.: Beiträge zur Kasuistik der Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.* **244**, 276 (1923).
- Vogt, E.: Granulomatosis plasmacellularis colli. *Frankf. Z. Path.* **10**, 126 (1912).
- Volker: Im Handbuch der praktischen Chirurgie. Bd. 2, S. 119 (Garré, Küttner, Lexwe). Stuttgart: F. Enke 1924.
- Voorhoeve, N.: La lymphogranulomatose maligne, Röntgentherapie. *Acta radiol. (Stockh.)* **4**, 567 (1925).
- Wahl: Report of a case of abdominal Hodgkins disease. *J. Kansas med. Assoc.* **1926**, 87—89.
- Walthard: Rückenmarkserweichung bei Lymphogranulomatose im extraduralen spinalen Raum. *Z. Neur.* **97**, 1—11 (1925).

- Warfield und Kristjanson: Hodgkins disease of the intestine. Bull. Hopkins Hosp. **27**, 24 (1916).
- Watson, C. I.: The reticulo-endothelial system. Fol. haemat. (Lpz.) **35**, H. 4, 369 (1928).
- Weber: Unsere röntgenologischen Erfahrungen 1920—22. Strahlenther. **15**, 323 (1923).
- Weinberg: Lymphogranuloma tuberculosum. Berl. klin. Wschr. **1917**, 1264.
- Lymphogranuloma tuberculosum, Sonderabdruck der Habil.schr. Rostock 1917.
- Weiß, J.: Zur Pathogenese der Lymphogranulomatose. Z. klin. Med. **97**, 444 (1923).
- Diagnose und Verlauf der Lymphogranulomatose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1923**, 207.
- W.: Zur Klinik und Differentialdiagnose der Hodgkinschen Krankheit. Med. Klin. **1923**, 375.
- und E. Fraenkel: Über vernarbende Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **1921**, 295.
- Wells, H. C. und M. B. Mayer: Pseudoleukaemia gastrointestinalis. Amer. J. med. Soc. **128**, 837 (1904).
- Wetterer: Internat. Radiotherapie **1** (1925/26).
- Whithaker, L. R.: Malignant lymphoma, a radiographic study. Arch. internat. Med. **32**, 538 (1923).
- Wichels und Behrens: Lymphogranulomatose. Z. inn. Med. **56**, H. 3/4, 387.
- Wierig: Diagnostik und Behandlung der Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1925**, 567.
- Winkelbauer und Prisel: Lymphogranulomatose bei einem neugeborenen Kinde. Klin. Wschr. **1925**, 1109.
- Wirz, F.: Zur Kenntnis der Granulomatosis cutis. Arch. f. Dermat. Orig. **132**, 509 (1921).
- Ziegler, K.: Das maligne Lymphom. Erg. Chir. **1911**, 32.
- Die Hodgkinsche Krankheit. Jena: Gustav Fischer 1911.
- Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom, die Hodgkinsche Krankheit. Erg. inn. Med. **32**, 46 (1927).
- Die Hodgkinsche Krankheit im Handbuch der Therapie von Brauer, Schröder, Blumenfeld Bd. 4, S. 211. 1922.
- Zorini: Linfogranuloma maligne primitivo dell intestino. Boll. Soc. med.-chir. Pavia 113—116. Ref. Zbl. Chir. **35**, 577 (1926).

I. Einleitung.

1. Kurzer geschichtlicher Überblick und Krankheitsbegriff.

Seit der ersten Beschreibung von Erkrankungen mit fortschreitenden Drüenschwellungen, Milzvergrößerung, Anämie und Kachexie durch Hodgkin im Jahre 1832 ist die Aufmerksamkeit auf die eigenartige Erkrankung gelenkt worden, die heute mit dem Namen der Lymphogranulomatose bezeichnet wird. Erst im Laufe der Jahre gelang es durch histologische Untersuchungen, die einander ähnlichen Krankheiten des lymphatischen Systems voneinander abzugrenzen und zu ordnen.

Virchow trennte zunächst die lymphatische Leukämie ab (1842). Nach Abgrenzung der Lymphosarkomatose durch Kundrat (1893) blieben noch 2 generalisierte Lymphdrüsenkrankungen übrig, nämlich die aleukämische Lymphadenie (Kaufmann, Morawitz) und die Lymphogranulomatose (Sternberg-Paltauf). Bei der aleukämischen Lymphadenie handelt es sich um eine generalisierte Erkrankung der Lymphdrüsen, die sich durch das Fehlen der Blutveränderungen von der lymphatischen Leukämie unterscheiden läßt. Im Gegensatz zu den einfachen hyperplastischen Veränderungen der Lymphdrüsen bei der aleukämischen Lymphadenie ist die Lymphogranulomatose im ausgeprägten Stadium histologisch durch ein wechselvolles polymorphes Granulationsgewebe charakterisiert.

Trotz der schon in großer Menge vorliegenden Untersuchungen und Beobachtungen hinsichtlich der Lymphogranulomatose ist die Ätiologie dieser Krankheit nach wie vor nicht geklärt.

Die Lymphogranulomatose wird heute im allgemeinen als eine meist chronisch verlaufende Infektionskrankheit mit ausgesprochen fortschreitendem Charakter ausgehend von einer Lymphdrüse oder von sonstigem lymphatischem Gewebe, angesehen. Während in dem Ausbau der histologischen Diagnose ein Stillstand eingetreten ist, und eine weitere Vervollkommnung der Therapie vorläufig wenig aussichtsreich erscheint, sind in den letzten Jahren zahlreiche Mitteilungen über klinische Befunde erfolgt in dem Bestreben, zur Klärung der Ätiologie beizutragen und eine Frühdiagnose schon dann zu ermöglichen, wenn die histologischen Untersuchungen noch unsicher sind.

Ob die entzündlichen Veränderungen der lymphogranulomatösen Erkrankungen tuberkulöser Natur sind und gewissermaßen eine besondere Form der Tuberkulose vorstellen, ist ebenfalls heute noch nicht sicher gestellt.

Neuerdings mehren sich auch die Ansichten, die das Wesen der Lymphogranulomatose nicht in entzündlichen Vorgängen, sondern in einer Unterfunktion eines bestimmten Symptoms des Organismus sehen, worauf vor allem die Beziehungen zu den bösartigen Tumoren hindeuten sollen.

Bei dieser Ungeklärtheit der Erkrankung und bei der nicht zu häufigen längerdauernden Beobachtung der bisher relativ seltenen Erkrankung liegt es nahe, jeden einzelnen Krankheitsfall ganz besonders sorgfältig zu beobachten.

Wenn sich das praktische Interesse für die Diagnose und Therapie der Lymphogranulomatose heute erhöht, so ist es wohl darauf zurückzuführen, daß die Erkrankung heute häufiger zur Behandlung gelangt als früher. Ähnliche Beobachtungen sind über andere bösartige Erkrankungen, so von Assmann hinsichtlich der carcinomatösen Erkrankungen, gemacht worden. Während nun bei dem Carcinom festgestellt wurde, daß es sich hier nicht nur um eine scheinbare, auf die Verbesserung der diagnostischen Hilfsmittel zurückzuführende Zunahme der Erkrankungsziffer handelt, liegen über die größere Häufigkeit der Lymphogranulomatose zuverlässige zahlenmäßige Feststellungen vor allem aus anatomischen Instituten noch nicht vor.

2. Heutiger Stand der Klinik und der Röntgentherapie der Lymphogranulomatose.

Die histologische Untersuchung, die zuerst eine Sicherung der Diagnose und klare Abgrenzung gegenüber den anderen Krankheiten ermöglichte, kommt auch heute noch die größte Bedeutung zu. Aus dem charakteristischen histologischen Bilde ist auf der Höhe der Erkrankung für gewöhnlich die Diagnose zu stellen. Schon von Sternberg sind im Jahre 1898 die grundlegenden histologischen Feststellungen gemacht worden. Es handelt sich bei der Lymphogranulomatose um ein vielgestaltiges Granulationsgewebe mit großen und kleinen Lymphocyten, mit Epitheloidzellen, Fibroblasten, eigenartigen von Sternberg beschriebenen Riesenzellen und eosinophilen Zellen, das gegenüber den anderen krankhaften Veränderungen gerade durch diese Mannigfaltigkeit sein besonderes Gepräge hat. Atypische Mitosen, Bindegewebsentwicklung mit Verdrängung des lymphatischen Gewebes, Hyalinisierung und Nekrose vervollständigen im

weiteren Verlaufe das Bild. Mitunter kann eine Abgrenzung gegen Sarkom Schwierigkeiten bereiten. Im Frühstadium ist bei dem Vorwiegen reiner hyperplastischer Veränderungen die Diagnose nicht selten erschwert. Ebenfalls ist es bei manchen Drüsen unter der Einwirkung von Röntgenbestrahlung infolge der starken Bindegewebsentwicklung nicht mehr möglich, das für Lymphogranulomatose charakteristische Gewebe histologisch zu erkennen. Es findet sich dann nicht selten reichliche Bindegewebsentwicklung und narbige Schrumpfung, so daß die histologische Deutung schwierig ist.

Die Abgrenzung gegenüber Tuberkulose, Syphilis und sonstigen unspezifischen Entzündungen ist bei der verschiedenen Entwicklungsart und bei dem verschiedenen Charakter des Granulationsgewebes dagegen meistens möglich.

Es empfiehlt sich deshalb bei dem Verdacht auf Lymphogranulomatose die Untersuchung mehrerer Drüsen oder wenigstens Drüsenstücke. Bei der immer häufiger angewandten Röntgenbestrahlung muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß es zweckmäßig ist, solche Drüsen zu untersuchen, die noch nicht bestrahlt worden sind. Unter Umständen muß bei negativem Befunde die histologische Untersuchung an einer anderen geeignet erscheinenden Drüse wiederholt werden. Ferner kann man im Frühstadium bei Fehlen des charakteristischen vielgestaltigen Granulationsgewebes nach E. Fraenkel zuweilen wenigstens durch die histologische Untersuchung auf die Erkrankung hingelenkt werden. Dahin gehört das Auftreten von ausschließlich aus eosinophilen Zellen bestehenden Herden, die teils in Haufen verstreut sind, teils den Blutgefäßen entlang angeordnet sind. Weiter ist besonders auf Wucherungsvorgänge an den Endothelien der Blut- und Lymphgefäße sowie der Bindegewebs- und adventitiellen Zellen zu achten. E. Fraenkel nimmt an, daß hieraus die großen Zellen mit gelappten bläschenförmigen Kern (Sternbergsche Riesenzellen) entstehen, die für Lymphogranulomatose als kennzeichnend angesehen werden.

Es sind demnach weiter Fortschritte der histologischen Diagnose nicht mehr erzielt worden. Übersieht man die Literatur, so erkennt man das Bestreben möglichst schon klinisch die Frühdiagnose zu stellen, ehe noch eindeutige histologische Veränderungen vorhanden sind, um frühzeitig mit der Therapie einsetzen zu können. Bei dem wechselvollen Verhalten der Erkrankung gegenüber jeglicher Therapie im späteren Stadium scheint es nicht unwahrscheinlich, daß durch eine Frühbehandlung bessere Erfolge zu erzielen sind.

Bei der Unzuverlässigkeit der histologischen Untersuchung im Frühstadium ist demnach dem Ausbaue der klinischen Frühdiagnose der größte Wert beizumessen. Die Beobachtungen in dieser Richtung sind erschwert, weil meistens nur (selten) Einzelfälle und selten mehrere Fälle nebeneinander zur Beobachtung gelangen.

Die Erkrankung beginnt gewöhnlich mit lokalisierten Drüsenschwellungen; meistens sind zunächst die Halsdrüsen betroffen. Nach einer mehr oder weniger langen Latenzzeit mit gutem Allgemeinbefinden tritt ein Fortschreiten der Erkrankung ein; es werden immer mehr Drüsengruppen und auch die Milz ergriffen. Außerdem kann die Erkrankung, wenn auch in nicht zu häufigen Fällen, auf andere Organe übergreifen. Die geschwollenen Drüsen sind zumeist gut untereinander verschieblich, von wechselnder Konsistenz und nur selten mit der bedeckenden Haut verwachsen. Relativ häufig und schon frühzeitig —

nach Ziegler in 10—12% der Fälle — manchmal sogar vor den ersten Drüsen-schwellungen, treten allgemeine Hauterscheinungen auf. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung stellen sich Fieber, Anämie, Milzschwellung, Änderungen des weißen Blutbildes, starke Schweiße und fortschreitende Kachexie ein. Erste Krankheitssymptome sind sehr häufig Kompressionserscheinungen durch geschwollene Drüsen, so daß nach der zufälligen Lokalisation das Symptomenbild mannigfaltig sein kann.

In den letzten Jahren sind gelegentliche Erkrankungen fast aller Organe beschrieben worden.

Neben den erwähnten, auf toxische Veränderungen zurückgeführten allgemeinen Hauterscheinungen (Pruritus, Prurigo, Exantheme) ist eine Lymphogranulomatosis cutis von Groß beschrieben. Ähnliche Mitteilungen sind von Heuck, Arndt, Dösseker, Hirschfeld, Becker u. a. erfolgt. Ein Erkrankungsfall von Lymphogranulomatose mit Durchbruch durch die Haut ist von Meyerringh beschrieben.

Auch die nervöse Substanz kann in einzelnen und multiplen Herden erkranken. Krankheitserscheinungen mit dem Bilde einer Querschnittsmyelitis sind mehrfach beschrieben (Carlslaw, Joung u. a.). Kompressionserscheinungen der peripheren Nerven, besonders bei Schwellung der retroperitonealen Drüsen, sind relativ häufig.

Die Knochen können ebenfalls nicht nur durch den dauernden Druck sehr harter Lymphdrüsen erkranken, sondern es kommen auch Erkrankungen des Knochenmarkes selbst vor (Askanazy, Sternberg, Ziegler). Eine periostitisch-ostitische Form der Erkrankung ist von Ziegler beschrieben. Böge fand bei 3 von seinen 9 Kranken solche Veränderungen. In Einzelfällen sind auch lymphogranulomatöse Herde im Knochen selbst festgestellt, so von Freund am Kreuzbein und in der Darmbeinschaukel. Sigfried Arnell beschreibt 2 Fälle von Lymphogranulomatose mit Beteiligung des Skeletes. Der erste Fall zeigte zerstörende Prozesse in den Rippen- und Wirbelkörpern, der zweite im Brustbein. Es fanden sich auch regenerative Prozesse in Form von periostalen Knochenauflagerungen. Die Diagnose gelang durch Röntgenaufnahmen. Ferner berichten Dressler über eine Erkrankung des Brustbeins und Burmann über eine Erkrankung des Schlüsselbeins. Über einen eigenartigen Krankheitsfall von Lymphogranulomatose mit ausgebreiteten Skeletveränderungen und mit vollständiger Sklerosierung des zweiten Lendenwirbels (Elfenbeinwirbel) berichtete kürzlich Hulten. Ähnliche Knochenveränderungen sind bisher bei Carcinom (Axhausen, Sicard, Gally, Hagenau) und Sarkom (Breitländer) beschrieben.

Die Lokalisation der Lymphogranulomatose auf den Intestinaltraktus ist bisher als eine ziemlich seltene Erkrankung angesehen worden. In den letzten Jahren sind jedoch auffällig häufig Einzelfälle mit Beteiligung des Magens und Darmes beschrieben worden, wozu wohl die häufig durchgeführte Röntgenuntersuchung des Magen-Darmkanals geführt hat. Es handelt sich dabei sowohl um primäre wie sekundäre Veränderungen. Schon Fraenkel nahm an, daß der obere Dünndarmabschnitt besonders disponiert sei. Klinisch bot sich vor allem bei den Veränderungen am Magen das Bild des Magengeschwürs oder des Tumors. Vielfach lagen sogar multiple Ulcerationen am Magen und Verhärtung der Magenwand vor. Es sei auf die Mitteilungen von Erkrankung des

Magens von Junghagen, Kaznelson, Kren, Lichtenstein, la Roy, Schlagenhaufer, Steindl, Sussig, Terplan, Weinberg, Ziegler u. a. hingewiesen. Novacz-Bianchi beschreibt eine Lymphogranulomatose gastropylorica. Ebenso sind Erkrankungen der Verdauungsorgane von Apfelbach und Hayden, Biebl, Carmann, Lange, Müller-Boles, Zorini u. a. mitgeteilt.

Was die histologische Sicherung der besonders wichtigen primären lymphogranulomatösen Erkrankungen des Magens anbelangt, so konnten bei den meisten Kranken, da sie zur Operation gelangten, mikroskopisch die charakteristischen Veränderungen nachgewiesen werden. So fand Junghagen ein zellreiches polymorphkerniges Granulationsgewebe mit epitheloiden Zellen und zahlreichen Riesenzellen. Auch in den 3 von Schlagenhaufer angeführten Fällen mit Verdickungen und Ulcerationen der Magenschleimhaut sowie Hypertrophie der Lymphfollikel und der Peyerschen Haufen konnte auf Grund des histologischen Befundes eine Lymphogranulomatose angenommen werden. Bei dem Falle von Weinberg fanden sich im Magen linsenförmige Einlagerungen in der Schleimhaut mit Schwellung der Follikel; histologisch Sternbergsche Riesenzellen. Bei dem Kranken von Terplan waren mehrere Geschwüre mit wallartigem Rand am Magen sowie polypöse Wucherungen und derbe Infiltrate vorhanden; bei der histologischen Untersuchung eines Geschwürs fand sich ein für Lymphogranulomatose charakteristisches Gewebe. Ebenso wurde in den Fällen von Lichtenstein, Sussig und Kaznelson bei der histologischen Untersuchung eines Geschwürs lymphogranulomatöse Veränderungen gefunden. Wenn auch diese Erkrankungsformen bisher sehr selten sind, so müssen doch bei der Röntgenuntersuchung die gleichzeitigen Zeichen eines Ulcus und einer Wandinfiltration nicht nur an ein Carcinom, sondern auch an eine Lymphogranulomatose denken lassen. Neue Anhaltspunkte für die Ätiologie der Erkrankung haben diese neueren Feststellungen noch nicht ergeben. Es sei weiter auf die Arbeiten von Partsch, Catsaras, Georgontas, Eberstadt, de Groot u. a. verwiesen.

Auf die weiteren zahlreichen Einzelsymptome und Erkrankungen der verschiedenen Organe sei nicht eingegangen, da diese Veränderungen nicht so häufig und regelmäßig sind, daß sie für die Diagnose eine wertvolle Stütze bieten könnten. Eine ausführliche Übersicht gibt Ziegler. Auf Einzelheiten soll noch, sofern sich bei den hier in der Klinik beobachteten Kranken Besonderheiten boten, später eingegangen werden.

Die klinischen Verlaufsformen sind ebenfalls von Ziegler ausführlich beschrieben. Abgesehen von der mehr akut oder chronisch verlaufenden Form und von der verschiedenen Ausdehnung der Erkrankung mit Bevorzugung dieser oder jener Drüsengruppe dürfte praktisch besonders im Hinblick auf eine zielbewußte Röntgentherapie eine Einteilung in zeitlich aufeinander folgende Krankheitsstadien sehr erwünscht sein. Wenn auch die Erkrankung in verschieden schneller Weise verläuft, so scheinen sich doch in den meisten Fällen zeitlich nacheinander verschiedene klinische Krankheitsstadien abgrenzen zu lassen. Häufig wird dadurch, daß der Kranke früher oder später zur Behandlung gelangt, und daß Krankheitserscheinungen, die rein zufällig durch örtliche Drüsenveränderungen sekundär hervorgerufen werden, im Vordergrund stehen,

zunächst der Eindruck erweckt, daß es sich um verschiedene Formen der Erkrankung handelt.

In dem ersten Krankheitsstadium liegt gewöhnlich bei sonst gutem Allgemeinbefinden eine lokalisierte Lymphdrüsenerkrankung vor. In ganz verschieden langer Zeit, oft erst nach Jahren, kommt es zu Krankheitserscheinungen allgemeiner Art mit fortschreitenden Drüsenschwellungen. Dieses zweite Stadium verläuft zumeist mit Remissionen und bietet ein verschiedenartiges Bild. Nach verschieden langer Zeit, anscheinend je nach der Konstitution des Kranken, erfolgt dann der Übergang in ein Stadium, in dem die Kachexie in den Vordergrund tritt, und in dem Remissionen so gut wie ganz aufgehört haben.

Auch mit Hilfe des Blutbefundes hat man versucht, diese verschiedenen Krankheitsstadien voneinander anzugrenzen, wie ja auch histologisch eine solche Abgrenzung möglich ist; 1. uncharakteristische Hyperplasie in den lymphatischen Organen, 2. vielgestaltiges Granulationsgewebe, 3. Vorherrschen von Vernarbungen und Zerfall in den Lymphknoten. Die Bewertung des Blutbildes erfolgt jedoch noch nicht einheitlich, es sei später darauf eingegangen.

Bei dem Stande der pathologisch-anatomischen Feststellungen und den vorliegenden klinischen Ergebnissen ist die Frage nach der Ätiologie der Erkrankung nach wie vor von wesentlicher Bedeutung. Sternberg und Paltauf glaubten zunächst auf Grund des Nachweises von tuberkulösem Gewebe neben granulomatösem und bei dem Nachweis von Tuberkelbacillen in lymphogranulomatösem Gewebe, daß eine besondere Form von Tuberkulose vorliege. Die Untersuchungen von Fraenkel und Much haben erneut die Frage der tuberkulösen Ätiologie in den Vordergrund gedrängt. Fraenkel und Much fanden antiforminfeste, nicht säurefeste Granula in Reihen, die bei einer modifizierten Gramfärbung darstellbar sind, und sind geneigt, diese den Tuberkelbacillen nahestehenden Granula als die Erreger der Krankheit anzusprechen. O. Meyer, Lichtenstein, Weinberg, Steiger, Hellmann u. a. kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

In letzter Zeit hat jedoch die Annahme einer tuberkulösen Ätiologie mehrfach Ablehnung gefunden (Paltauf, Fischer, Lubarsch, Henke, Naegeli, Kraus u. a.). Auf Grund neuer Untersuchungen halten Fraenkel und Much jedoch daran fest, daß es sich bei der Lymphogranulomatose um eine seltene Form der Tuberkulose handelt. Zu ihrer Entstehung sind jedoch Konstitutionsveränderungen Vorbedingung. Es soll eine Übersteigerung der Reaktionsfähigkeit der Lymphknoten die Ursache für den ungünstigen Verlauf der Erkrankung sein. Diese Anschauung stützt sich darauf, daß es gelang, durch Übertragung lymphogranulomatöser Lymphknoten bei Meerschweinchen Tuberkulose zu erzeugen und aus den Krankheitsherden Tuberkelbacillen vom Typus humanus zu züchten. Aber auch Fraenkel selbst hält damit eine völlige Klärung der Ursache der Lymphogranulomatose noch nicht für herbeigeführt.

Besonderen Wert für die Diagnose und Therapie haben die Röntgenstrahlen erlangt. Schon bei anscheinend harmlosen Halsdrüsenschwellungen ergab die Röntgenuntersuchung häufig ausgeprägte Veränderungen des Mediastinalschatzens. Wenn auch Heilungen dieser bösartigen Erkrankungen mit der Röntgentherapie noch nicht beobachtet sind, so haben sich doch die Erfolge gebessert. Die erzielte Besserung ist jedoch noch nicht zufriedenstellend.

3. Verhältnis der Klinik zur Röntgentherapie.

Ganz besonderes Interesse erlangte das klinische Krankheitsbild der Lymphogranulomatose, seitdem durch Senn, P. Krause, Strümpell u. a. eine Reihe von Mitteilungen über die günstige Einwirkung der Röntgenbestrahlung auf die Erkrankung erfolgte. Steht auch die Wirksamkeit der Röntgenbestrahlung bei der Lymphogranulomatose heute außer Frage, so gehört die Erkrankung jedoch mit den leukämischen Erkrankungen und den bösartigen Tumoren zu denjenigen Krankheiten, bei denen die Röntgentherapie vorläufig an ihren Grenzen angelangt zu sein scheint. Fast nirgendwo in der Röntgentherapie bestehen so große Meinungsverschiedenheiten über die Technik und Dosierung der Bestrahlung sowie über die lokale und allgemeine Wirkungsweise der Röntgenstrahlen. Wie weit in jedem einzelnen Falle hier eine allgemeine Wirkung, und wie weit eine lokale Wirkung in Rechnung zu ziehen ist, entzieht sich noch einer genaueren Kenntnis.

Die Röntgentherapie, die bei den fast zumeist bestrahlten bösartigen Tumoren bisher vielfach nur von technischem Standpunkte gesehen wurde, ist bei der Therapie der Lymphogranulomatose geradezu zu einem Problem der Röntgenstrahlenwirkung überhaupt geworden. Hier zeigt es sich vor allem, wie eng Klinik und Röntgentherapie im Zusammenhang stehen. Die praktische Wichtigkeit dieses engen Zusammenhanges ist in den letzten Jahren immer deutlicher geworden, zumal bei unzureichender Bestrahlung Verschlechterung und tödlicher Ausgang beobachtet wurden. Sichere klinische Anhaltspunkte für eine zweckmäßige Dosierung der Röntgenstrahlen und vor allem zur Vermeidung von ungünstigen Nebenwirkungen sind heute noch nicht angegeben.

Mit der Annahme von entzündlichen Veränderungen ist für die Röntgentherapie noch kein großer Schritt vorwärts getan, da sich zahlreiche Besonderheiten gegenüber den sonstigen entzündlichen Erkrankungen bei dem Verhalten gegenüber der Röntgenbestrahlung zeigen. Die Krankheitsvorgänge sind zeitlich und örtlich so wechselnd und oft schwer erkennbar, daß trotz der sinnfälligen Erfolge durch Röntgenbestrahlung eine zielbewußte Dauerheilung die größten Schwierigkeiten bietet. In dem Verhalten gegenüber der Röntgenbestrahlung bestehen zweifellos, wenn auch vorläufig noch ungeklärt, Beziehungen zu den Reaktionsvorgängen bei der Bestrahlung von bösartigen Tumoren und vor allem zu den leukämischen Erkrankungen.

Die noch ungeklärte Ätiologie, die Schwierigkeit der klinischen Diagnose, vor allem der Frühdiagnose, die Zunahme der Erkrankung, der enge Zusammenhang von Klinik und Röntgentherapie sowie die eigenartigen Vorgänge im Organismus unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung und die Bedeutung dieser Vorgänge für die Erkennung der Röntgenstrahlenwirkung auf den menschlichen Organismus überhaupt waren uns eine Veranlassung, den Erkrankungen der Lymphogranulomatose seit Einrichtung der Klinik besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Wie vorauszusehen, wurde bei Neueinrichtung der hiesigen medizinischen Klinik die Röntgentherapie-Abteilung von Patienten mit Blutkrankheiten und Lymphogranulomatose besonders in Anspruch genommen.

4. Unser Beobachtungsmaterial.

Wir hatten in den 4 Jahren seit Bestehen der Klinik Gelegenheit, eine relativ große Zahl, nämlich 27 Kranke mit Lymphogranulomatose zu

behandeln und zumeist lange Zeit in der Klinik zu beobachten. Über 14 Kranke wird eingehend berichtet. Es konnten eingehende Erhebungen hinsichtlich der Ätiologie, der Heredität, der Konstitution, der Infektionsmöglichkeit und der etwaigen Schädigungen des täglichen Lebens angestellt werden. Großer Wert wurde auch auf die Erkennung der ersten Krankheitserscheinung gelegt, um an dem Ausbau einer klinischen Frühdiagnose mitzuhelfen; gerade hier finden sich in der durchgesehenen Literatur immer noch wenig Angaben, so daß statistische Zusammenstellungen kaum durchführbar sind. Hinsichtlich aller dieser Punkte sind deshalb die Auszüge aus den Krankengeschichten möglichst ausführlich gehalten. Die ausführliche Mitteilung einzelner klinischer Beobachtungen soll weiter bezwecken, eine sichere klinische Diagnose auch ohne histologische Untersuchung zu ermöglichen, um mit einer Röntgentherapie einsetzen zu können.

Soweit es bei den häufig schwerkranken Patienten möglich war, wurden neben eingehenden Blutuntersuchungen und neben den histologischen Untersuchungen auch bakteriologische, serologische Untersuchungen und in geeigneten Fällen Tierexperimente herangezogen.

II. Klinische Beobachtungen bei unseren Kranken.

1. Ätiologie.

Trotz der zahlreichen Veröffentlichungen ist die Kenntnis der ersten Krankheitserscheinungen der Lymphogranulomatose, da es sich meistens um sehr wechselnde und oft unscheinbare Krankheitszeichen handelt, noch gering. Gerade die Kenntnis der Frühsymptome könnte jedoch für die Ätiologie von ausschlaggebender Bedeutung und für die frühzeitige Behandlung mit Röntgenbestrahlungen sehr wesentlich sein. Nicht nur aus unseren, sondern auch aus anderen Beobachtungen geht hervor, daß im Frühstadium der Erkrankung eine günstige Beeinflussung durch die Röntgentherapie viel eher zu erreichen ist. Vom histologisch-biologischen Standpunkte erscheint es auch wahrscheinlich, daß eine Hemmung der zunächst nur hyperplastischen Veränderungen an lymphatischen Organen den besten Erfolg verspricht. Die Ansicht zahlreicher Autoren, daß es sich bei der Lymphogranulomatose in dem sogenannten ersten Stadium noch um eine gutartige und lokalisierte Erkrankung handelt, macht zum Zwecke einer zielsicheren Therapie die Frage der Ätiologie und der Frühsymptome besonders dringend. Bei den bisherigen Feststellungen bezüglich der Ätiologie handelt es sich im wesentlichen um anamnestische Feststellungen und bakteriologische Untersuchungen (da die histologischen Untersuchungen in der ersten Zeit noch im Stiche lassen). Wir konnten bei einem unserer Kranken, bei dem die klinische Diagnose später durch die histologische Untersuchung bestätigt wurde, in einem früheren Stadium eine solche hyperplastische Drüse exstirpieren und drei verschiedene Präparate untersuchen. Es handelte sich um eine Halslymphdrüse, die mit breitem Bindegewebe umgeben war. Im Zentrum des Lymphknotens fand sich lymphocytäres Gewebe mit reichlich Rundzellen und spindelligen Zellen, das sich an manchen Stellen zu bindegewebigen Septen verdichtet hatte. Die Gefäße waren zum großen Teile erweitert. Vereinzelt fanden sich frische Blutaustrittsstellen im Gewebe und braune Blutpigmentablagerungen.

Sternbergsche Riesenzenen, eosinophile Zellen, Nekrosen und Hyalinisierung fehlte noch vollkommen.

Es ist deshalb natürlich, zunächst in der Anamnese des Kranken nach etwa bedeutungsvollen Anhaltspunkten zu suchen. Wir konnten bei unseren Kranken, die zum großen Teile lange in der Klinik waren, durch häufiges Befragen uns ein ziemlich genaues Bild machen über ihre Familienverhältnisse wie über ihre Arbeits- und Lebensgewohnheiten.

So fand sich bei mehreren Kranken, daß dem Ausbruche der Erkrankung schon jahrelang anscheinend harmlose Drüsenschwellungen zumeist am Halse voraufgegangen seien. Vier von unseren Kranken — es handelte sich meistens, wie auch sonst beobachtet, um intelligente Menschen — konnten uns die sichere Angabe machen, daß sie schon vor einem Jahre eine harmlose Drüsenschwellung am Halse gehabt hatten, und in der Zwischenzeit bis zum Ausbruche der Erkrankung keinerlei Krankheitsgefühl hatten (Fall 2, 7, 9, 12). Eine andere Kranke gab einen Zeitabschnitt von einem halben Jahre an, seitdem sie eine haselnußgroße Drüse am Halse bemerkt hatte. In dem letzten Falle wie auch in den vier übrigen Fällen ist es wahrscheinlich, daß dieser Zeitabschnitt eher länger als kürzer ist. Ein anderer Kranker, der wiederholt monatelang in der Klinik war, und im ganzen seit 2 Jahren in Behandlung steht, gab mit Bestimmtheit an, daß er bereits 5 Jahre vor seiner Aufnahme in die Klinik eine etwa haselnußgroße Drüsenschwellung an der linken Halsseite gehabt habe; 3 Jahre vor der Aufnahme habe er schon Krankheitserscheinungen wie die jetzigen gehabt. Die Drüsen seien abwechselnd angeschwollen und von selbst wieder abgeschwollen (Fall 8). Eine ähnliche Mitteilung über ein langes remittierendes Stadium von 2 Jahren machte uns eine weitere Kranke (Fall 4); zur Zeit der Menses schwollen die Drüsen stärker an. Diesen häufigen Angaben über Drüsenschwellungen ohne allgemeine Krankheitserscheinungen ist zweifellos eine Bedeutung beizumessen, da die Angaben der Erkrankten zu bestimmt und zu übereinstimmend sind, und da ferner die Annahme einer tuberkulösen Infektion unwahrscheinlich war. Nur eine von unseren Kranken (Fall 6), gab uns an, daß sie in der Jugend, etwa 20 Jahre vor ihrer jetzigen Erkrankung, eine leichte Halsdrüsenschwellung gehabt habe. Hier hat es sich wohl um eine tuberkulöse Drüsenerkrankung gehandelt. Sonst waren keine Anhaltspunkte für eine Tuberkulose vorhanden.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer wird in der Literatur wie folgt angegeben:

Autor	Anzahl der Kranken	Durchschnittslebensdauer
Klewitz und Lullies	16	20 Monate
Mattlick und Schreiner	46	31 „
Holthusen	32	24 „
Naegeli	—	24—36 „

Auf Grund unserer Beobachtungen sind wir der Ansicht, daß der Krankheitsverlauf auch ohne Röntgenbestrahlung länger ist, was zum großen Teil wahrscheinlich auf die lange Dauer des ersten Stadiums der Erkrankung zurückzuführen ist. Vielleicht sind auch die Mitteilungen über eine längere Lebensdauer unter der Einwirkung der Röntgenbestrahlung und nicht nur auf die Röntgentherapie, sondern auf eine frühere Erkennung der Erkrankung zurückzuführen. So wird in den letzten Jahren sogar eine Lebensdauer von 6—11 Jahren

angegeben. (Chaoul und Lange, K. Meyer, Klewitz und Lullies, Schwarz, Schiffner). Es soll hierauf bei Besprechung der Röntgentherapie eingegangen werden.

Praktisch wesentlich erscheint es mir, auf solche anscheinend harmlose Drüenschwellungen besonders in dem Lebensalter von 20—40 Jahren zu achten. Eine histologische Untersuchung ist wünschenswert, wird aber wahrscheinlich nicht zur weiteren diagnostischen Klärung beitragen. Ebenso wird zu diesem Zeitpunkt die Blutuntersuchung meistens noch erfolglos bleiben. Eine auf Grund solcher harmlosen Drüenschwellungen frühzeitig vorgenommene Röntgenuntersuchung hat häufig zur Klärung der Diagnose beigetragen, indem auch mediastinal Drüenschwellungen erkennbar werden.

Wesentlich ist es aber auch, in diesen Fällen schon frühzeitig nach dem Orte des Ausganges einer etwaigen Entzündung zu suchen.

Unsere ausführlichen Erhebungen bezüglich einer Infektion besonders an den oberen Teilen der Verdauungs- und Atmungsorgane sind bei der kleinen Zahl der Kranken natürlich nicht von großer Bedeutung. Immerhin muß es als auffällig gelten, daß wir sowohl wie auch die meisten anderen Untersucher keine Anhaltspunkte einer bestimmten Infektion oder einer bestimmten Lokalisation der Infektion finden konnten. Gerade das bisherige fast einheitliche Fehlen irgendwelcher charakteristischer Entzündungserscheinungen muß daran denken lassen, daß es sich wahrscheinlich um unscheinbare primäre Vorgänge wohl lokaler chronisch entzündlicher Art handelt, durch die die Krankheit eingeleitet wird. Nimmt man einen besonderen Erreger der Lymphogranulomatose an, so erscheint es vorläufig noch widerspruchsvoll, wie gerade kräftige und bisher gesunde Menschen im besten Lebensalter vorzugsweise von der Krankheit betroffen sind.

Bemerkenswert ist weiter die Feststellung, daß in Übereinstimmung mit den meisten Literaturberichten (Faber, Gowers, Grawitz, Jsaacs, Weinberg, Ziegler u. a.) auch bei uns am meisten Männer von der Lymphogranulomatose betroffen waren; es fanden sich unter 27 Fällen nur 12 weibliche Kranke; eine ätiologisch ebenfalls noch nicht zu deutende Feststellung.

Es ist nicht anzunehmen, daß hier die Art des Materials eine wesentliche Rolle spielt; dazu ist die gesamte Zahl der mitgeteilten Erkrankungsfälle bereits zu groß. Es sei auf die folgende Zusammenstellung aus der Literatur hingewiesen.

Verteilung der Lymphogranulomatose nach Geschlecht:

Autor	Gesamtzahl	Männer	Frauen	%
Ziegler	220	149	71	35
Longcope	150	103	47	31,3
Fischer	124	86	38	30,6
Gowers	100	75	25	25
Dautwitz	56	27	29	51,8
Brugmann	20	12	8	40
Müller, E.:	9	7	2	22
Gesamtzahl	679	459	220	32,5

Der Prozentsatz entspricht also nicht nur in der Gesamtzahl etwa 32,5% (Frauen), sondern auch bei den einzelnen Autoren beträgt die Zahl der erkrankten Frauen fast $\frac{1}{3}$ der Gesamtzahl. Je größer die Gesamtzahl der Kranken der einzelnen Autoren ist, desto mehr nähert sich diese Zahl der insgesamt an der Erkrankung beteiligten Frauen von 32,5%.

Bei unseren Kranken war besonders das mittlere Lebensalter beteiligt. Wenn auch Erkrankungen im Kindesalter und sogar von Mutter und Kind zugleich mitgeteilt sind, so ist die Erkrankung in sehr frühem Alter ($5\frac{1}{2}$ Monat) doch sehr selten.

Bei dem Fehlen hereditärer und konstitutioneller Momente, bei der fast einheitlich mitgeteilten besonderen Beteiligung des männlichen Geschlechtes im besten Alter liegt es nahe, an Schädigungen des täglichen Lebens, besonders des Berufslebens zu denken. Wir haben deshalb bei unseren Kranken auch in dieser Richtung Erhebungen angestellt.

Was zunächst den Beruf anbetrifft, so fällt es auf, daß auch bei unseren Kranken entsprechend den Mitteilungen in der Literatur besonders die wirtschaftlich besser gestellten Kreise betroffen sind, und daß es sich nicht nur um körperlich besonders leistungsfähige, sondern auch vorzugsweise um geistig höher stehende Kranke handelt. Wieweit hierbei die Erfahrungstatsache, daß solche eher den Arzt und eine ärztliche Behandlung aufzusuchen pflegen, auf das Krankenmaterial von Einfluß ist, kann nach der Literatur und naturgemäß auch bei unserem relativ kleinen Krankenmaterial noch nicht festgestellt werden. Eine Bedeutung hat dieser Umstand bei der wechselvollen Art der ersten unbestimmten Krankheitserscheinungen und bei der Schwierigkeit der ärztlichen Diagnose sicher. Ob sie ausschlaggebend ist, muß bezweifelt werden. Die Angaben der Literatur bieten dafür noch wenig zuverlässige Anhaltspunkte (Ziegler), größere Statistiken fehlen. E. Müller, der sich besonders um eine Vervollkommnung der klinischen Diagnose bemüht hat, nimmt an, daß die besser gestellten, intelligenten Kranken eher zum Arzt kommen. Bei der immer größer werdenden Zahl der Kassenpatienten und der besseren diagnostischen Ausrüstung auch des Arztes in der Allgemeinpraxis dürfte dieser Umstand jedoch immer weniger eine Rolle spielen.

Über die Art des Berufes und seine Beziehung zur Lymphogranulomatose finden sich nur wenig Angaben und kaum verwertbare Zusammenstellungen. Paul Krause hat wiederholt, besonders bei den leukämischen Erkrankungen, darauf hingewiesen, daß hier die Kenntnis etwaiger in Betracht kommender Tiererkrankungen erwünscht wäre. Bisher ist es zwar nicht bekannt, daß einzelne Berufe besonders betroffen werden. Es wäre schon von Wichtigkeit zu wissen, ob etwa Landbewohner, die mehr mit Tieren und Pflanzen in Berührung kommen, häufiger erkrankt sind als Stadtbewohner, da ja Krankheiten, die der Lymphogranulomatose sehr ähnlich sind, bei Hunden, Pferden und auch Schweinen vorkommen. Es soll hervorgehoben werden, daß sich unter unseren Kranken, zwei Landwirtsfrauen, ein Tierarzt, ein Metzger und ein Drogist befanden; letzterer arbeitete lange Zeit mit Futtermitteln. Die anderen Kranken gehörten ganz verschiedenen Berufen an (s. tabellarische Übersicht).

Für eine einheitliche Berufsschädigung ist somit auch bei unseren Kranken kein sicherer Anhaltspunkt zu finden. Übermäßiger Nicotin- und Alkoholgenuß war nur bei einem Kranken (Fall 2) festzustellen. Bei einem anderen

Fall (5), der lange Zeit in einer Ölkuchenfabrik arbeitete, bestand ein chronischer Rachenkatarrh infolge Staubeinwirkung. Eigenartigerweise wurde von einem anderen Kranken, der auch in dieser Fabrik arbeitete, mitgeteilt, daß Erkrankungen der Arbeiter dort vor allem an Magengeschwüren häufig seien. Bei der immer wieder beobachteten ersten Lokalisation der Erkrankung in den Halslymphdrüsen muß man immer wieder an schädigende Einflüsse im Bereiche dieses Lymphgebietes denken. Vielleicht kommt hierbei eine Infektion erst in zweiter Linie in Betracht. Man könnte sich vorstellen, daß auch durch einen schädlichen dauernden Druck durch enge Kleidung oder Kragen eine Funktionschädigung an den in Betracht kommenden Lymphgebieten eine Bedeutung für den weiter ungünstigen Verlauf einer ursprünglich einfachen chronischen Entzündung in diesem Lymphgebiete haben könnte.

Einen besonderen breiten Raum in der Ätiologie der Lymphogranulomatose nehmen die Mitteilungen in Anspruch, die sich mit den Feststellungen einer etwaigen Infektionsquelle befassen.

Ganz abgesehen von den histologischen und bakteriologischen und tierexperimentellen Untersuchungen, die erst später zu erörtern sind, muß es vom rein klinischen Standpunkte auffallen, daß bisher so wenig sichere Feststellungen über die Art der Infektion und der Übertragungsmöglichkeiten gemacht sind. Es handelt sich nach den jetzigen Anschauungen um eine Infektionskrankheit, deren Besonderheit es ist, daß sie sich so gut wie nie als infektiös erweist. Mehrere Erkrankungen zugleich, besonders in einer Familie, sind, soviel mir bekannt, noch nicht mitgeteilt. Ebenso ist über eine epidemische Verbreitung oder über ein epidemieartiges Auftreten bisher nichts Sicheres bekannt. Unsere Kranken stammten aus den verschiedensten Gegenden Westfalens, deren gesundheitliche Verhältnisse verschieden waren. Morawitz nahm anfangs an, daß die Häufigkeit der Erkrankung regionär verschieden sei. Auch Henke glaubte zunächst, daß eine Zunahme in Schlesien und Polen erfolgt sei, bis Kraus von Berlin, Lubarsch aus Kiel und Weis aus Mannheim ebenfalls eine häufige Verbreitung der Erkrankung feststellen konnten. Ähnlich lauteten eine Zeitlang die Mitteilungen aus Nordamerika. Es scheint jedoch jetzt, daß wenigstens in Europa und Nordamerika die Erkrankung fast gleichmäßig verbreitet ist. In Amerika werden jedoch nach Longcope und Osler fast nur Weiße betroffen.

Bei der Entstehung der Lymphogranulomatose ist vor allem an die Möglichkeit gedacht worden, daß entzündliche Veränderungen der Haut und der Schleimhäute, vor allem der Schleimhäute der oberen Luftwege und der oberen Verdauungswege dem ausgesprochenen Krankheitsbilde vorausgehen. Kuhnau erwähnt u. a. Furunculose, Erysipel, Mittelohrerkrankungen und Grippe. Döseker berichtet ausführlich über einen Einzelfall mit anscheinend primärem Auftreten eines Hauttumores. Primäre Veränderungen am Hypopharynx sind von Großmann und Schlemmer mitgeteilt. Sehr ausführlich sind besonders in der amerikanischen Literatur Feststellungen über vorausgegangene Mund- und Zahnerkrankungen zu finden. Es geht jedoch zu weit, wenn z. B. von Desjardins eine einfache Zahnextraktion, die 10 Jahre zurückliegt, angeschuldigt wird. Zahnextraktionen sind zu häufig, als daß mit den einfachen Feststellungen viel gewonnen wäre. Damit soll die Bedeutung der Zahnerkrankungen für die Ätiologie der Lymphogranulomatose nicht verkannt werden; es kommt jedoch darauf an, die Art dieser Erkrankung, besonders der anscheinend

leichten und chronisch verlaufenden, zu erkennen, wie sie z. B. bei der Entstehung des Magengeschwürs eine Rolle spielen soll.

Unsere Kranken hatten zumeist ein ausgezeichnetes Gebiß, und bei der Anamnese sowie bei der klinischen Untersuchung waren keine besonderen Feststellungen zu machen. Möglicherweise ist hier wie bei den anderen Erkrankungen mit unklarer Ätiologie, z. B. bei der perniziösen Anämie und den leukämischen Erkrankungen, in erster Linie mit Hilfe der Röntgenuntersuchung ein Fortschritt zu erzielen. Bei unseren Kranken mit Lymphogranulomatose konnten wir den von Herrn Geheimrat Krause angeschafften Spezialröntgenapparat für Zahnaufnahmen noch nicht anwenden.

Bis auf einen Krankheitsfall (Nr. 11) fanden sich bei unseren Kranken keine bestimmten Angaben, die auf eine vorausgegangene entzündliche Erkrankung, die in Beziehung zu der Lymphogranulomatose stehen könnte, hinwiesen.

Über die Art des mutmaßlichen Erregers der Erkrankung bestehen noch die verschiedensten Meinungen. Im Vordergrund steht immer noch seit der Mitteilung von Sternberg und den Untersuchungen von Fraenkel und Much die Frage der tuberkulösen Ätiologie. Fraenkel und Much nahmen bei ihrer Mitteilung aus dem Jahre 1924 an, daß es sich bei der Lymphogranulomatose um eine seltene Form der Tuberkulose handelte. Voraussetzung für ihre Annahme ist allerdings eine Konstitutionsumstimmung, die in einer Überreizbarkeit des lymphatischen Gewebes bestehen soll. In 10 Fällen konnte von ihnen Muchsche Granula festgestellt werden. Die bakteriologischen und histologischen Versuche einschließlich der Tieruntersuchungen haben jedoch bisher nicht zu einheitlichen Ergebnissen geführt. An dieser Stelle sei in erster Linie die Frage der Ätiologie von der klinischen Seite betrachtet. Auf die bakteriologischen Untersuchungen soll später eingegangen werden.

In den vorwiegend klinischen Arbeiten findet sich gewöhnlich die Anschauung vertreten, daß die Lymphogranulomatose eine allgemeine chronische Infektionskrankheit ist, die mit Vorliebe das lymphatische System befällt, die jedoch auch in anderen Organen vorkommen kann, und die möglicherweise Beziehungen zur Tuberkulose hat, die jedoch als eine Infektion besonderer Art aufzufassen ist. So lehnen Kraus, Naegeli, Ranke, Lubarsch und auch Ziegler eine tuberkulöse Ätiologie ab. Vom rein klinischen Standpunkte erscheint eine tuberkulöse Natur der Lymphogranulomatose nicht gerade wahrscheinlich. Ganz unvereinbar mit den sonstigen klinischen Erfahrungen ist die Annahme einer abgeschwächten Form der Tuberkulose bei der Erkrankung, die so gut wie immer tödlich verläuft. Auch nach den Beobachtungen an unseren Kranken ist eine tuberkulöse Entstehung ihrer Krankheit unwahrscheinlich. Bei der Häufigkeit der Tuberkulose wie auch der gewöhnlichen Zahnerkrankungen ist es unausbleiblich, daß zu diesen Erkrankungen Beziehungen bestehen. Auch bei unseren Kranken fanden sich 5mal Beziehungen zur Tuberkulose, ohne daß jedoch eine tuberkulöse Erkrankung vorlag. Viermal waren in der Jugend leichte Lungenerkrankungen vorausgegangen, einmal bestand eine tuberkulöse Belastung. Es erscheint eher auffällig, daß sich in dem frühen Stadium der Lymphogranulomatose nur selten tuberkulöse Veränderungen finden. Daß sich in dem Spätstadium bei kachektischen Kranken im Laufe der Zeit eine Tuberkulose einstellen kann, findet sich auch bei anderen Erkrankungen, z. B. bei Diabetes.

Eine Lues hatte nur einer der Kranken durchgemacht (Fall 12). Bei der hiesigen Behandlung war sowohl die Wa.R. und die M.T.R. negativ. Auch klinisch fanden sich bei diesem Kranken keine Zeichen der Lues mehr. Die bei den übrigen Patienten angestellte serologische Untersuchung war negativ. Bei 2 Kranken lag eine Gonorrhoe mehrere Jahre zurück, ohne daß Beziehungen zu ihrer jetzigen Krankheit bestanden (Fall 10 und 11). Bei einem Kranken (Fall 12) hatte 5 Jahre vorher ein weicher Schanker bestanden.

Ein Zufall mag es sein, daß sich unter unseren Patienten 2 fanden, bei denen im Kriege eine Lungenverletzung durch ein Geschöß stattgefunden hat. Bei Fall 9 handelte es sich um eine Granatsplitterverletzung an der linken Brustseite; Einschuß unter dem linken Schulterblatt, Ausschuß unter der linken Brustwarze. Während der anschließenden 6 monatlichen Lazarettbehandlung war mehrmals Schüttelfrost und hohes Fieber aufgetreten. Der zweite Kranke (Fall 2) hatte neben einer Gewehrschußverletzung an der linken Schulter im Kriege mehrfach eine Lungenentzündung durchgemacht; über Bluthusten keine Angaben.

Bei 2 weiteren Kranken ist aus der Anamnese eine akute Appendicitis und Appendektomie zu erwähnen, ohne daß die späteren Drüsenschwellungen Beziehungen zu diesen Erkrankungen hatten.

Hervorgehoben zu werden verdient vielleicht die folgende Mitteilung von 4 unserer Kranken (Fall 2, 10, 11, 13), die bei den ersten beiden spontan erfolgte und auch bei den beiden anderen als glaubhaft hingenommen werden kann. Der erste Kranke, ein vielbeschäftigter Tierarzt, gab uns an, daß er bereits 1—2 Jahre vor Auftreten der jetzigen Krankheitserscheinungen ein schmerzhaftes brennendes Gefühl hinter dem Brustbein, anscheinend in der Speiseröhre gehabt hätte, wenn er Alkohol (Cognak) getrunken habe. Er habe sich bald gescheut, selbst geringe Mengen konzentrierten Alkohols zu sich zu nehmen. Dem zweiten Kranken war es seit mehreren Jahren aufgefallen, daß nach Alkoholgenuß ein Brennen in der Speiseröhre von so unangenehmer Art auftrat, daß er schließlich den Alkohol ganz meiden mußte. Die 2 weiteren Kranken machten uns auf Befragen ähnliche, wenn auch nicht so präzise Angaben. Einer von ihnen gab an, daß kalte Getränke denselben Schmerz verursachen. Auf Grund dieser Angaben suchten wir in der Literatur nach ähnlichen Mitteilungen. Es ist diese Erscheinung als Frühsymptom bereits von Cohn erwähnt und neuerdings von Dautwitz wieder betont worden. Es scheinen diese Beschwerden nicht nur als ein Frühsymptom manchmal wichtig, sondern auch beachtenswert im Hinblick auf die Ätiologie. Vielleicht ist durch eine frühzeitige Ösophagoskopie oder durch eine Röntgendurchleuchtung Klärung zu erhalten, ob es sich um primäre entzündliche Veränderungen oder bereits um fortgeleitete und durch Drüsenschwellungen verursachte Beschwerden handelt.

Von Krankheiten in der Jugend sind die verschiedensten in der Anamnese vermerkt. Bei unseren Kranken fand sich in Fall 4, 5 und 8 eine Lungenentzündung, in Fall 9 eine Diphtherie, in Fall 11 ein Ikterus, in Fall 10 ein Ulcus ventriculi und ein Hautausschlag, anscheinend Krätze, ohne daß sich je Beziehungen zu der viel später liegenden Erkrankung der Lymphogranulomatose fanden.

Besonders ausführlich konnte uns ein intelligenter Kranker über die Entstehung und den Verlauf seiner Krankheit in einem Selbstberichte Mitteilung

machen (Fall 11). Er erkrankte im Frühjahr 1924 an einer Mundfäule, die der behandelnde Arzt auf den Genuß von Milch zurückführte. Im Herbst 1926 traten heftige Schmerzen im Gesäß und in den Oberschenkeln auf (Schwellung der retroperitonealen Lymphdrüsen). Die Schmerzen gingen nach einer Woche zurück. Dafür stellte sich jedoch Hautjucken am ganzen Körper ein. Das Allgemeinbefinden bis März 1927 war dann gut. Anfang dieses Monats zog sich der Kranke beim Arbeiten im Laboratorium eine Verletzung am Mittelfinger der rechten Hand zu (Eisensplitter). Es entstand eine Infektion am Finger, die bis zur Ausheilung am 18. März zwei Incisionen erforderte. Wenige Tage später spürte der Kranke starke Schmerzen an der rechten Halsseite, wo sich nach einigen weiteren Tagen eine Drüsenschwellung zeigte, die schon bald Apfelgröße erreichte. Auf Grund der vorgenommenen histologischen Untersuchungen (Prof. Sternberg, Prof. Halberstädter) einer exstirpierten Drüse wurde die Diagnose Lymphogranulom gestellt und eine zunächst erfolgreiche Röntgenbehandlung durchgeführt. Die Darstellung dieses Falles zeigt nicht nur, daß bei einer sorgfältigen Anamnese, wie es bei einem intelligenten Menschen möglich ist, sich bemerkenswerte Momente ergeben, sondern daß doch auch Beziehungen zwischen den Infektionen und der späteren Erkrankung bestehen. Die Darlegungen zeigen auch weiter, daß bei der zweiten Infektion wahrscheinlich eine Umstimmung des Organismus vorgelegen hat; auch die Hauterscheinungen der Zwischenzeit deuten darauf hin.

Dieser letzte Krankheitsfall scheint von unseren Kranken hinsichtlich der Ätiologie der wichtigste.

Bei den übrigen Kranken lassen sich nur ganz unbestimmte Beziehungen zu sonstigen vorausgegangenen Krankheiten finden. Nach diesen Feststellungen sowie nach den Mitteilungen in der Literatur drängt sich die Frage auf, ob für die Entstehung der Lymphogranulomatose noch ein zweiter Umstand, z. B. Schädigungen des Berufslebens, verantwortlich zu machen ist. Die vorwiegende Beteiligung der Männer an der Erkrankung würde dann hiermit im Einklange stehen.

Neuere Erklärungsversuche der Lymphogranulomatose gehen darauf hinaus, anzunehmen, daß infolge des Zellzerfalles des Granulationsgewebes Veränderungen im Sinne einer Anaphylaxie entstehen. Dem Röntgenologen würde diese Erklärung besonders verständlich sein, weil er oftmals im Verlaufe der Bestrahlungen einen Wechsel der Reaktionsempfindlichkeit beobachten kann. Auch das sehr wechselnde Blutbild, worauf noch zu wenig hingewiesen ist, läßt hieran denken (Eosinophilie). Ebenso deuten die besonders im Anfange der Erkrankung bestehenden Hauterscheinungen (Pruritus) darauf hin. Unter unseren Kranken war auch eine Patientin mit Pemphigus, bei der die Diagnose histologisch gesichert wurde.

Wenn man unbefangen vom klinischen Standpunkte Vermutungen über die Art des Krankheitserregers der Lymphogranulomatose anstellt, so wird man nicht gerade auf die Tuberkulose hingelenkt. Es handelt sich in erster Linie um die Frage, ist ein besonderer Erreger der Erkrankung anzunehmen, oder kommt einer der gewöhnlichen Erreger, der auch andere Krankheiten hervorruft, eher in Betracht. Vieles bei dem doch ziemlich einheitlichen Verlauf der Lymphogranulomatose spricht für einen spezifischen Erreger, der sich vorläufig

noch dem bakteriologischen und histologischen Nachweis entzieht. Auf diesem Wege ist die klinische Forschung jedoch vorläufig zu einem Ende gelangt, und nur bakteriologische Untersuchungen und besonders Tierversuche können hier Fortschritte bringen. Handelt es sich aber um einen der gewöhnlichen Krankheitserreger, die auch bei Entzündungen anderer Art im Organismus eine Rolle spielen, so kämen solche mit besonders für das lymphatische System toxischen Wirkungen in Betracht. Weiter müßte man an Erkrankungen denken, die eine besondere Neigung haben, das lymphatische System zu befallen, und die dazu neigen, Hauterscheinungen hervorzurufen. Ferner ist an Beziehungen zu anderen Erkrankungen zu denken, die mit Remissionen oder regelmäßigen Rezidiven, wie eine perniziöse Anämie und chronischem Gelenkrheumatismus, einhergehen. In der Literatur ist darauf hingewiesen worden, doch ist vom klinischen Standpunkte bei den Vorgängen der lymphogranulomatösen Erkrankung in erster Linie an solche Krankheiten zu denken, die in dieser Hinsicht Ähnlichkeiten mit der Lymphogranulomatose aufweisen. Unter diesem Gesichtspunkte sind die Krankheiten zunächst beachtenswert, bei denen Drüsenschwellungen und Hauterscheinungen, sowie Veränderungen im Sinne einer Anaphylaxie (Eosinophilie) vorhanden sind. Sternberg gibt über die Lymphdrüsenenerkrankungen in Henke-Lubarsch auf Grund der neuesten Literatur eine Übersicht. Neben manchen spezifischen Erkrankungen erwähnt er unter den Lymphdrüsenentzündungen durch sogenannte unspezifische oder unbekannte Erreger Scharlach, Masern, Diphtherie und Gelenkrheumatismus. Bei dem Scharlach erkrankten nicht selten nicht nur die Halsdrüsen (Angina), sondern auch die Drüsen in den Leisten und in den Achselhöhlen (Fischer). Auch bei Masern fanden sich häufig Schwellungen der cervicalen und axillaren Drüsen (zitiert nach Sternberg). Bei Diphtherie erkrankten die Lymphdrüsen ebenso fast regelmäßig. Die Annahme, daß es sich hier vielfach um eine Toxinwirkung handelt, hat viel Wahrscheinlichkeit für sich. Sie wurde in bestimmten Fällen von Askanazy bestätigt. Der Autor beobachtete nach Typhusschutzimpfung Schwellung der Achseldrüsen. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich eine Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße, regressive Veränderungen an den Lymphocyten und, was besonders im Hinblick auf die Lymphogranulomatose betont werden muß, Schwellung der Endothelien und Reticulumzellen. Ähnliche Untersuchungen sind von Matko (zitiert nach Sternberg) an Meerschweinchen angestellt (Typhusimpfstoff). Hier ist bemerkenswert, daß sich in den Lymphknoten eine Vermehrung der Mitosen sowie eine Einwanderung von eosinophilen Zellen fanden.

Vom klinischen Standpunkte aus müßte man auch daran denken, ob nicht die gewöhnlichen Eiterkeime wie Staphylokokken und Streptokokken, die ja auch beim Scharlach und Diphtherie eine Rolle spielen, eine Toxinwirkung mit besonderer Affinität zum lymphatischen System entfalten könnten. Gerade diese Keime bieten ja in ihrer Virulenz die größten Unterschiede. Es könnte sich dabei um ähnliche Fälle handeln wie bei der Wirkung des Diphtherietoxins, dessen Affinität zum Nervensystem bekannt ist.

Was die überwiegende Beteiligung der Männer an der Erkrankung der Lymphogranulomatose anbelangt, so sei noch darauf hingewiesen, daß auch bei den klimatischen Bubonen und bei der Lymphogranulomatosis inguinalis in erster Linie Männer betroffen sein sollen.

2. Krankheitssymptome und Verlauf.

Von den Krankheitssymptomen sind heute vor allen mit Rücksicht auf ein möglichst frühzeitiges Einsetzen der Röntgentherapie die ersten Krankheitszeichen von Bedeutung. Jedes einzelne Krankheitszeichen ist beachtenswert und kann zur Diagnose führen, zumal die allgemeinen Krankheitserscheinungen oft wechselnd und so uncharakteristisch sind, daß auch klinisch immer gleich an eine Lymphogranulomatose gedacht werden kann.

Relativ häufig scheinen auch nach den Beobachtungen an unseren Kranken Hauterscheinungen besonders in der Form eines Pruritus vorzukommen. Bei unseren Kranken trat in Fall 7 bereits ein Jahr vor Auftreten der Drüsenschwellungen ein monatelang anhaltendes lästiges Hautjucken auf. Dieser Pruritus verstärkte sich im Verlaufe einer Schwangerschaft. Die Diagnose wurde bei dieser Erkrankung später histologisch gesichert. Der Verlauf war bisher ein relativ guter. Im ganzen hatte bei einem Drittel unserer Kranken im Beginn der Erkrankung längere Zeit Hautjucken bestanden. In Fall 6 wurde die Erkrankung durch einen Pemphigus eingeleitet. Ein ähnlicher Krankheitsfall ist von E. Hoffmann beschrieben worden.

Eine besondere Empfindlichkeit der Haut gegen Röntgenbestrahlung zeigte sich nur bei einer Kranken (Fall 4). Nach einer Bestrahlung des rechten Oberschenkels mit 30% der HED. und ein anderes Mal nach einer Bestrahlung des linken Oberschenkels mit derselben Dosis trat bereits nach 8 Tagen eine Pigmentierung des bestrahlten Hautfeldes ein. Die Bestrahlung wurde vorgenommen, als gerade wieder eine der fast regelmäßigen Perioden der Verschlimmerung begann, in welcher die Drüsen anschwellen, die Temperatur staffelförmig anstieg und das Allgemeinbefinden schlechter wurde. Es bestand damals gleichzeitig auch eine allgemeine Empfindlichkeit gegen Röntgenbestrahlung (Unbehagen, Appetitlosigkeit, Durchfälle), weshalb von einer größeren Bestrahlung Abstand genommen wurde.

Die Hautfarbe der Erkrankten war nach unseren Beobachtungen nicht einheitlich. Wir hatten mehrere Patienten mit einer auffallend gelblich-grünen Hautfarbe. Bei einem von diesen (Fall 11) waren sicherlich schon im Beginne Drüsenschwellungen in der Bauchhöhle vorhanden; es hatten sich schon frühzeitig ziehende Schmerzen im Gesäß und in den Oberschenkeln bemerkbar gemacht. Wahrscheinlich hat hier auch eine leichte Kompression der Gallengänge durch geschwollene Drüsen vorgelegen. Einzelne ähnliche Fälle sind in der Literatur erwähnt. Bräunliche Verfärbung der Haut infolge lange durchgeführter Arsenmedikation war im weiteren Verlaufe bei einzelnen Kranken zu beobachten.

Eine auffallend blasse, alabasterartige, an die bei Chlorose beschriebene erinnernde Hautfarbe fand sich bei einer unserer Kranken (Fall 4). Hier lag ein großer Tumor im vorderen Mediastinalraum vor, der wahrscheinlich von Thymusresten ausgegangen war (Sektion). Das Herz und die großen Gefäße waren von Tumormassen eingemauert. Es bestand außerdem eine starke allgemeine Wasserretention und ein blasses Ödem des linken Armes, das wohl in der Hauptsache durch Lymphstauung infolge der großen Drüsenschwellungen in der Achselhöhle hervorgerufen wurde. Auch die eigenartig porzellanweiße Gesichtsfarbe ist hier mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Lymphstauung,

auf den stärkeren Wassergehalt des ganzen Unterhautzellgewebes sowie auch auf die schlechte lokale Blutzirkulation zurückzuführen.

Was den Gesamteindruck der Kranken anbetrifft, so konnten wir auch bei unseren Kranken einen ganz verschiedenen Allgemeinzustand beobachten. Bei den ersten Krankheitserscheinungen, wo es sich noch um lokalisierte Drüenschwellungen ohne Fieber und ohne allgemeine Beschwerden handelte, machten die Kranken fast einen gesunden Eindruck. In dem Remissionsstadium konnten wir die Beobachtung machen, besonders bei den Krankheitsfällen 4, 5, 8 und 11, daß besonders der Wassergehalt des ganzen Unterhautzellgewebes sehr wechselte. Auf dem Höhepunkte der Verschlimmerung fand sich trotz starker Schweiß häufig ein pastöses aufgeschwemmtes Aussehen der Kranken; die Urinsekretion wurde dann von Tag zu Tag geringer. Mit Einsetzen der Besserung trat eine stärkere Wassersekretion ein, so daß trotz größeren Appetites, größerer Nahrungsaufnahme und erheblich gebesserten Allgemeinbefindens infolge der starken Wasserausscheidung zunächst noch keine Gewichtszunahme, vielmehr eher eine leichte Gewichtsabnahme auftrat. Das Gegenteil, eine ständige Gewichtszunahme trotz wesentlicher Verschlimmerung des Zustandes und starker Zunahme der Drüenschwellungen konnten wir in Fall 4 beobachten. In dem Endstadium der Erkrankung fand sich wenigstens bei unseren Kranken ein Allgemeinzustand, der der bestehenden Kachexie entsprach.

Kompressionserscheinungen je nach der Lokalisation der Drüenschwellungen besonders im Bereiche der Atmungswege sowie auch an den Armen und Beinen können zu den frühesten Krankheitssymptomen gehören.

Besonders häufig, sogar im Anfange der Erkrankung sind Kompressionserscheinungen an den oberen Luftwegen. Diese lokalen Symptome im Verein mit den allgemeinen Beschwerden wie Husten, Nachtschweiß, Mattigkeit haben schon oft im Anfange den Verdacht auf eine vorliegende Lungentuberkulose hervorgerufen, besonders wenn sich noch etwas Bluthusten und Schmerzen in den Schulterblättern bemerkbar machten. Hier hat die frühzeitig vorgenommene Röntgendurchleuchtung außerordentlich häufig zur Klärung der Diagnose geführt. Entsprechend den Mitteilungen der Literatur waren es auch bei unseren Kranken meistens solche Erscheinungen, die sie veranlaßten, den Arzt aufzusuchen. In Krankheitsfall 1 führte schon trotz länger bestehender Drüenschwellung erst das Auftreten von Husten, Atemnot und Auswurf mit leichten Blutbeimengungen zum Arzt; die Patientin glaubte, an einer Lungenentzündung zu leiden. Auch in Fall 11, 12 und 13 zeigte sich schon frühzeitig Husten und Atemnot. In Fall 9 kam es bei bisher gutem Allgemeinbefinden plötzlich morgens beim Aufrichten im Bett zu einer beträchtlichen Atemnot und zu einem Erstickungsanfälle, der bis zum Mittag anhielt. Anschließend daran bestand wieder für mehrere Wochen ein ungestörtes Allgemeinbefinden. Stärkere Halsschmerzen und Schluckbeschwerden machten sich in Fall 6 bemerkbar. Bei Krankheitsfall 2 bestanden schon frühzeitig starke Schmerzen im linken Arm. Ein anderer Kranker Fall 9 kam wegen Atembeschwerden bei sonst ziemlich gutem Allgemeinbefinden zunächst in die Universitätsohrenklinik. Hier fand sich bei der Bronchoskopie (Prof. Marx) eine Vorwölbung der Wand des linken Hauptbronchus, die nach der angestellten Röntgenuntersuchung (Oberarzt Käding) als eine durch Drüenschwellung hervorgerufene Vorwölbung angesehen werden mußte.

In seltenen Fällen kommt es durch Reizung des Sympathicus infolge Drüenschwellung zur Pupillenerweiterung. Bei Fall 4 konnten wir eine solche Ungleichheit der Pupillen beobachten. Gleichzeitig bestand bei derselben Kranken schon in der ersten Zeit der Erkrankung eine beschleunigte Herzstätigkeit, ohne daß eine Herzmuskelschwäche nachzuweisen oder auch nur wahrscheinlich gewesen wäre. Bei dem außerordentlich großen Mediastinaltumor muß auch hier eine Kompressionswirkung auf den Sympathicus angenommen werden. Pharmakodynamische Prüfungen ließen sich bei der schwerkranken Patientin nicht anwenden. Eine ähnliche Tachykardie bei leidlichem Allgemeinbefinden ohne sonstige Herzstörungen fand sich noch bei einem zweiten Kranken (Fall 5). Auch hier lag ein sehr großer Tumor und zwar wiederum im vorderen Mediastinalraum vor, wie die Röntgenuntersuchung ergab.

Bei zwei unserer Kranken machten sich frühzeitig Schmerzen im Gesäß und in den Oberschenkeln bemerkbar, die zunächst an Ischias denken ließen, und die auf eine Schwellung der retroperitonealen Drüsen zurückzuführen waren. Auch nach den neuen Angaben in der Literatur scheinen gerade diese Drüsen häufiger und frühzeitiger betroffen zu werden, als bisher angenommen wurde.

Besonders verhängnisvoll schon im Anfange der Erkrankung können Schwellungen der Drüsen in der oberen Thoraxapertur sein, da hier bei Zunahme der Schwellung am ehesten eine lebensbedrohliche Kompression der Trachea möglich ist.

Bei drei unserer Kranken machten sich infolge Drüenschwellungen an dieser Stelle unangenehme Erscheinungen mit hochgradiger Atemnot, Husten und Cyanose bemerkbar (Fall 1, 2 und 4). Im Gegensatz dazu scheinen Drüenschwellungen an den tiefer gelegenen Luftwegen und auch an den Gefäßen auffällig selten eine größere Bedeutung zu haben. Der von Czepa mitgeteilte Fall hat wohl in dieser Richtung zu große Befürchtungen wachgerufen. Nach den Erfahrungen an unseren Kranken ist es zu verwundern, wie häufig gerade die großen im vorderen Mediastinum gelegenen Tumoren oft lange Zeit trotz ihrer Größe ohne wesentliche Beschwerden ertragen werden (siehe Abbildungen). Fall 5 bot hierfür ein bemerkenswertes Beispiel. Auch im Krankheitsfall 4 waren bei der Härte und Größe der Tumoren, die fast $\frac{3}{4}$ Jahr bestanden, die Einwirkungen auf die Atmungsorgane relativ gering. Bei der Sektion fand sich zwar eine Säbelscheidentrachea, der Tod war aber augenscheinlich durch die zunehmende Kompression der großen Gefäße, welche durch Drüsenmassen ummauert waren, erfolgt.

Was die Lokalisation der Drüenschwellungen anbelangt, so waren bei unseren Kranken in Übereinstimmung mit den Literaturberichten für gewöhnlich zuerst die Cervicaldrüsen befallen. Am meisten fanden sich zuerst Drüenschwellungen an der linken Halsseite, bzw. oberhalb des linken Schlüsselbeines (Fall 1, 2, 6, 9, 10, 12 und 14). Bei drei der Kranken waren beide Halsseiten fast gleichzeitig ergriffen (Fall 4, 6, 7). In Krankheitsfall 5 traten fast gleichzeitig mit Drüenschwellungen am Halse Erscheinungen auf, nach denen auch Schwellungen von Lymphdrüsen in der Bauchhöhle angenommen werden müssen. Es kam zu rezidivierenden Schmerzen im Gesäß und in den beiden Oberschenkeln.

Was die Abgrenzung der granulomatösen Lymphdrüenschwellungen gegenüber den tuberkulösen anbelangt, so ist bemerkenswert, daß die tuberkulösen Erkrankungen gewöhnlich in etwas früherem Alter, meistens zwischen dem 10. und 25. Lebensjahre auftreten, während die Lymphogranulomatose hauptsächlich eine Erkrankung des Alters von 20—40 Jahren ist.

Die Vergrößerung der Milz hielt sich bei unseren Kranken in mäßigen Grenzen; nur bei einem Drittel der Fälle war bei der Palpation der Milz eine Vergrößerung nachweisbar.

Bei Krankheitsfall 8 bestand neben einem Tumor im vorderen Mediastinum eine faustgroße Vorwölbung neben dem Angulus Ludovici.

Granulomatöse Knochenveränderungen (Knochenmark) haben wahrscheinlich in Fall 3 vorgelegen. Zu 2 verschiedenen Zeiten ging auf Röntgenbestrahlung der Knochen jedesmal das hohe, intermittierende Fieber zurück (s. Kurven). Mehrere Monate nach der letzten Bestrahlung kam der Kranke unter allgemeinen kachektischen Erscheinungen zum Exitus; die Sektion wurde von den Angehörigen abgelehnt. In Fall 4 fand sich eine Druckusur mehrerer Rippen infolge langer bestehender sehr harter Drüenschwellung (Sektion).

Neben leichter Eiweißausscheidung im Urin vorübergehender Art und im kachektischen Stadium der Erkrankung fanden sich unter unseren Kranken mehrmals und zwar bei Fall 3, 4 und 5 periodenweise unverkennbare nephritische Erscheinungen im remittierenden Stadium der Erkrankung. Unter staffelförmigem Fieberanstieg, Zunahme der Drüenschwellungen, Neigung zu Schweißen und allgemeinen toxischen Erscheinungen trat eine Verminderung der Wasserausscheidung mit sichtlicher Wasserretention auf. Im Urin fanden sich neben Leukocyten, Erythrocyten, granulierten und hyaline Zylinder. Der Blutdruck war nicht erhöht. Bei allen 3 Kranken gingen diese Erscheinungen mit Nachlassen der sonstigen toxischen Erscheinungen, mit Abklingen der Fieberperiode und unter Zunahme der Wasserausscheidung zurück. Bence Jones'sche Eiweißkörper konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenso war die Diazoreaktion negativ. Eine Stauung infolge der lokalen (Kompression) und allgemeinen Zirkulationsverhältnisse (Herzmuskelschwäche) kamen bei dem gesamten Befunde und bei dem Parallelismus mit den übrigen wieder auflackernden Krankheitserscheinungen nicht in Frage. Es liegt nahe, hier in erster Linie an vorübergehende starke toxische Einwirkungen auf die Nieren zu denken. Eine Amyloidose ist jedenfalls bei Fall 4 und 5 auszuschließen. Durchfälle fehlten, Knochenkrankungen waren nicht nachweisbar. Bei der Sektion von Krankheitsfall 4 fanden sich an der Niere lediglich leichte Stauungserscheinungen, die im Endstadium der Erkrankungen aufgetreten waren. Der Urin, der vorübergehend einen Eiweißgehalt von 15⁰/₁₀₀ nach Esbach zeigte, war inzwischen wochenlang völlig eiweißfrei gewesen. Kurz vor dem Exitus enthielt der Urin geringe Mengen Eiweiß, der Sedimentbefund war negativ. Bei Fall 5 handelte es sich um eine bisher relativ günstige verlaufende Erkrankung von chronischem Charakter. Der Kranke steht seit 8. 7. 1926 in unserer Behandlung und ist zur Zeit (Februar 1928) fast gänzlich ohne Beschwerden. Bei ihm trat 5mal auf Röntgenbestrahlung hin ein auffallend günstiger Erfolg ein. Bei Krankheitsfall 3 ist eine Amyloidose der Nieren möglich gewesen. Es handelt sich um einen Kranken, bei dem zweimal auf Röntgenbestrahlung der Knochen eine auffallend prompte Besserung

und Nachlassen des Fiebers eintrat. Möglicherweise haben hier Veränderungen des Knochenmarkes vorgelegen. Eine Sektion konnte nicht durchgeführt werden. Der Blutdruck war bei dem Kranken nicht erhöht. Bei Fall 4 war der Reststickstoff vorübergehend erhöht (55 mg^o/_o). Für eine tuberkulöse Nierenerkrankung waren keine Anhaltspunkte vorhanden. Bei unseren 3 Fällen scheint es sich um toxische Erscheinungen an den Nieren und zwar sowohl an den Glomeruli, wie besonders an den Harnkanälchen gehandelt zu haben. Bezüglich der Amyloidose bei Lymphogranulomatose sei auf die Zusammenstellung der bisher in der Literatur mitgeteilten etwa 30 Fälle und eine neue Mitteilung von Schallony hingewiesen. Von einzelnen Autoren sind auf Grund des Amyloidbefundes Schlüsse auf eine tuberkulöse Ätiologie gemacht worden. Leichte Nierenschädigungen (Nephrose) scheinen jedoch bei der Lymphogranulomatose in dem remittierenden Stadium häufiger zu sein als bisher angenommen wurde. Wie weit die Störung der Wasserausscheidung auf direkte Schädigungen der Niere oder auf eine allgemeine Einwirkung auf das vegetative Nervensystem zurückzuführen ist, läßt sich noch nicht sicher absehen. Berichte über eine Nephritis bei Lymphogranulomatose sind bisher selten, ein Fall von diffuser Nephritis im Kindesalter ist von Conradi beschrieben. Granulomatöse Veränderungen in den Nieren selbst und an den ableitenden Harnwegen sind ebenfalls selten gefunden worden (Westphal, Peiser, Schur u. a.).

Wichtig für die Diagnose, die Prognose und die einzuschlagende Therapie sind vor allem die Blutuntersuchungen. Sie konnten bei unseren Kranken, da sie zumeist längere Zeit in der Klinik blieben, häufig, bei einem Kranken mehrere Wochen täglich durchgeführt werden.

Im Anfange der Erkrankung sind Blutveränderungen oft so gering und wenig charakteristisch, daß ebenso wie bei der histologischen Untersuchung die Forderung nach einer Wiederholung der Blutuntersuchung gestellt werden muß. In der Literatur herrscht über die Deutung des Blutbildes keine Einigkeit.

Was das rote Blutbild anbelangt, so bleiben auch in Anbetracht der oft offensichtlich starken toxischen Erscheinungen sowohl der Hämoglobingehalt

Übersicht über das weiße Blutbild der

Fall	Alter	Konstitution	Ausbreitung	Verlauf	Stadium
1	39	mittel	mediast. cervical	chronisch	I
2	32	kräftig	mediast. cervical	subakut	II
3	35	hager	axillar retro. cervic.	„	II—III
4	20	mittelkräftig	axillar mesent. cervic.	„	II—III
5	20	„	mediast. axillar	chronisch	II
6	44	„	mediast. cervical	subakut	II
7	35	kräftig	mediast. cervical	chronisch	I—II
8	20	„	mediast. cervic. axillar	„	II—III
9	38	„	cervical	„	I—II
10	30	mittelkräftig	mediast. cervical	„	II
11	26	„	cervical	„	II
12	27	kräftig	cervical mediast.	„	II
13	39	mittelkräftig	bronch.	„	II
14	24	schwächlich	cerv. ax. med. ing.	„	I—II

wie die Erythrocytenzahl auffällig lange relativ hoch. Morphologisch erkennbare toxische Schädigungen an den Erythrocyten sind nur sehr selten nachzuweisen. Bei unseren Kranken war nur bei einigen eine leichte Poikilocytose vorhanden. Die Erythrocyten zeigten nicht das oft bei sekundärer Anämie beobachtete ausgestanzte, oder zernagte und blasse Aussehen. Bei der Schwierigkeit der Deutung des Blutbildes dürfte der oft auffallende Gegensatz zwischen klinischen Erscheinungen und rotem Blutbild nicht nur für die Diagnose nach unseren Erfahrungen beachtenswert sein, sondern auch auf eine spezifisch-toxische Eigenschaft des Krankheitserregers für die weißen Blutkörperchen hinweisen. Was die Blutuntersuchung selbst anbelangt, so muß bemerkt werden, daß bei den nicht so seltenen Störungen des Wasserhaushaltes und der zuweilen gestörten lokalen Blutzirkulation eine Fehlerquelle für die Blutuntersuchungen gegeben ist.

Entsprechend dem Wesen der Erkrankung als einer Entzündung ist bei der Lymphogranulomatose eine Leukocytose häufig festzustellen. Bemerkenswert ist hier, daß diese Leukocytose oft relativ lange Zeit besteht, wie es bei anderen entzündlichen Erkrankungen selten ist. Da die Lymphocytenzahl sowohl vermehrt wie herabgesetzt sein kann, dürfte dieses lange Bestehenbleiben einer Leukocytose gewöhnlich von 10—20 000 eine besondere diagnostische Bedeutung haben. Naegeli hat auch toxische Veränderungen an den Kernen der Leukocyten festgestellt und hebt deren Bedeutung bei einer bestehenden Leukopenie hervor. Auffällig ist auch nach unseren Erfahrungen wie nach der Literatur, daß gewöhnlich nur eine geringe Linksverschiebung des weißen Blutbildes besteht. Bei unseren Kranken war im Frühstadium meistens eine Erhöhung der Leukocytengesamtzahl auf 10—15 000 vorhanden. Im späteren Stadium näherten sich die Leukocytewerte immer mehr dem normalen. Abgesehen von einer oft lange bestehenbleibenden Hyperleukocytose und einer sehr wechselnden Eosinophilie sind somit bei der Lymphogranulomatose keine unbedingt sicheren wertvollen regelmäßigen Veränderungen vorhanden. Auch die Versuche, aus dem Blutbilde für die Prognose, für die Lokalisation der Erkrankung

behandelten Lymphogranulomkranken.

Gesamtzahl der		Prozentuale Verteilung		
Leukocyten	Lymphocyten	Lymphocyten	Eosinophilie	Monocyten
15 000	2 400	16	3	2
7 900	395	25	2	0
7 600	836	11	0	0
9 200	828	9	0	2
14 300	3 724	25	1	0
10 400	1 664	16	23	7
4 000	960	24	12	7
9 200	190	5	0	2
8 800	1 672	19	11	3
6 000	2 220	37	0	0
11 000	1 980	18	0	1
11 000	2 640	24	2	0
9 700	3 201	33	6	10
23 000	2 990	13	4	4

und für die Deutung des Krankheitsstadiums bindende Schlüsse zu ziehen, sind noch zu keinem Abschlusse gelangt, da ganz verschiedene Reaktionserscheinungen an den weißen Blutzellen je nach der Aktivität der Erkrankung, ihrer Ausbreitung und je nach dem Verhalten des gesamten Organismus beschrieben sind. Es sei jedoch bei der Seltenheit der Erkrankung das besonders wichtige weiße Blutbild, wie es sich bei den 14 ersten Kranken bei Beginn der Behandlung darbot, kurz aufgeführt und in Beziehung gebracht zu dem Alter, der Konstitution, der Ausbreitung der Erkrankung und der Art des Verlaufes.

Neben den relativen Lymphocytenzahlen sind auch die absoluten Zahlen angeführt, da sie uns oft einen besseren Anhalt zu gewähren scheinen. Nach den Erfahrungen an unseren Kranken scheint neben dem normalen Blutbilde besonders im Anfange und bei der chronisch verlaufenden Form eine Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl vorzukommen (Fall 1, 5, 11, 12, 13, 14). Weiter ist bei den zunächst günstig und chronisch verlaufenden Fällen bei Absinken der Gesamtleukocytenzahl zuweilen eine Zunahme der Lymphocyten zu erkennen. Krankheitsfälle mit einer dauernd sehr niedrigen Lymphocytenzahl scheinen nach unseren Erfahrungen eher ungünstig zu verlaufen (Fall 3, 4 und 8). Eine ausgesprochene Eosinophilie fand sich in Fall 6, 7 und 9. Bei den ersten beiden Kranken bestanden auch Hauterscheinungen (Pruritus, Pemphigus). Nach dem Remissionsstadium war meistens auch bei unseren Kranken mit Anstieg des Fiebers ein Anstieg des Gesamtleukocytenwertes zu erkennen, andererseits war aber bei Verfolgen des Blutbildes über lange Zeit auch erkennbar, wie in etwa der Charakter des Blutbildes gewahrt wurde. Es sei auf die Blutbefunde von Krankheitsfall 4 und 5 verwiesen. Die Übersicht von Fall 4 rührt von einer Kranken her, von der ein ausführlicher Krankenblattauszug beiliegt. Die Patientin kam erst spät zur Behandlung und verhielt sich fast ganz refraktär. Nur anfangs bestand eine vorübergehende Besserung, die sich in einem leichten Anstieg des Hämoglobingehaltes und der absoluten Lymphocytenzahl äußerte. Dann erfolgte Verschlechterung, neben dem sinkenden Hämoglobingehalt besonders ersichtlich an dem Fallen der absoluten Lymphocytenzahl, von 1872 auf 1344, 1184, 1024, 826 und 322. Die relative Lymphocytenzahl läßt diese Veränderung nicht erkennen. Erst kurz ante exitum fällt die fast konstante Zahl von 8% auf 2%. Die Bedeutung der absoluten Lymphocytenzahl für die Prognose muß hier hervorgehoben werden. Sie zeigte ebenso wie der sinkende Hämoglobingehalt schon fast $\frac{1}{4}$ Jahr vorher die Verschlechterung an und warnt vor einer eingreifenden Behandlung. In Fall 5 handelte es sich dagegen um einen kräftigen, 20jährigen Kranken, der in einem frühen Stadium zur Behandlung kam, und dessen Zustand wiederholt im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Jahren durch die Behandlung günstig beeinflußt wurde. Hier finden sich fast gleichbleibende Lymphocytenzahlen. Der besondere Reaktionszustand des Kranken scheint für das Blutbild von Bedeutung zu sein. Über das Verhalten der Monocyten lassen sich aus den Blutbildern bei unseren Kranken keine Schlüsse ziehen. Änderungen des weißen Blutbildes unter dem Einflusse der Therapie konnten wir beobachten, es soll später darauf eingegangen werden. Die Beziehungen des weißen Blutbildes zu der Lokalisation und Ausbreitung der Drüsenschwellungen sind bei unseren Kranken unsicher. Bei dem Vorwiegen von Erkrankungen der mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen soll

häufig eine Lymphopenie beobachtet worden sein. Auch bei der tuberkulösen Entzündung soll besonders bei Erkrankung der retroperitonealen und auch mediastinalen Drüsen häufig eine Lymphopenie vorkommen. Was die Erklärung einer solchen Lymphopenie anbelangt, daß sie nämlich eine generalisierte Erkrankung mit entsprechender Zerstörung des lymphatischen Gewebes anzeigen soll, so scheint dem die Beobachtung an einzelnen unserer Kranken entgegen zu stehen, bei denen sowohl auf die Therapie hin wie spontan eine Besserung des Lymphocytenblutbildes auftrat. Was die Beziehungen des Blutbildes zu den einzelnen Krankheitsstadien anbelangt, so herrscht auch hier über die Deutung noch keine Einheitlichkeit. Im allgemeinen kann jedoch auch nach unseren Erfahrungen angenommen werden, daß im ersten Krankheitsstadium häufig eine normale Lymphocytenzahl mit Lymphocytose, dem zweiten Stadium eine Hyperleukocytose mit fast normaler Lymphocytenzahl und im dritten Stadium eine zumeist erhöhte Leukocytenzahl mit Lymphopenie entspricht. Es sei weiter auf die Mitteilungen von Paltauf, Fabian, Steiger, Schur, Naegeli, la Roy, Longcope u. a. hingewiesen.

Für die Differentialdiagnose versagt somit nach dem Dargelegten das Blutbild besonders im zweiten Stadium, wo eine Abgrenzung gegen tuberkulöse Lymphome, die meistens auch mit einer relativen Lymphocytose einhergehen, so gut wie unmöglich ist. Auch die Abgrenzung gegen Lymphosarkomatose aus dem Blutbild ist in Anbetracht des wechselnden Befundes meistens nicht durchführbar.

Bei der Therapie ist jedoch die Kenntnis und Kontrolle des Blutbildes von gewisser praktischer Bedeutung, worauf später noch eingegangen werden soll.

Der Fieberverlauf bei unseren Kranken bot insofern besonderes, als sehr häufig bei genügend langer Beobachtungszeit ein chronisches Rückfallfieber, wie es von Ebstein zuerst beschrieben ist, festzustellen war (5 Fälle). Auch sonst fanden sich Andeutungen von Fieberperioden mit verschieden langen fieberfreien Zeiten. Die fieberfreien Zeiten wurden im Verlaufe der Erkrankung immer kürzer. Es zeigten sich große, anscheinend individuelle Unterschiede. Es bestand sowohl remittierendes wie intermittierendes und im Spätstadium auch höheres kontinuierliches Fieber (s. tabellarische Übersicht der behandelten Kranken). Ein Abschnitt aus der Fiebertafel ist den Krankenblattauszügen beigelegt.

Über die bei einzelnen Kranken beobachtete Störung der Wasserausscheidung ist schon berichtet. Nähere Angaben finden sich in den Krankenblattauszügen.

Grundumsatzbestimmungen mit dem Knippingschen Apparat wurden bei 3 Kranken und zwar in Fall 5, 8 und 14 angestellt (Dr. Gantenberg). Es fand sich eine leichte, unwesentliche Erhöhung des Grundumsatzes. Die Werte von $+13,5\%$ und $+11,7\%$ erschienen bei den beiden ersten Kranken im floriden Stadium in Anbetracht der starken toxischen Erscheinungen relativ niedrig. Bei beiden Kranken bestand eine sichtliche Wasserretention. Bei Fall 14, wo es sich um ein Frühstadium der Erkrankung handelte, schien der Wert des Grundumsatzes dem Zustande des Kranken zu entsprechen.

Interkurrierende Erkrankungen außer Hauterscheinungen und Furunkeln (Fall 11) traten bei unseren Patienten nicht auf.

Eine ganz wesentliche Bedeutung neben der allgemeinen klinischen Untersuchung hat die Röntgenuntersuchung bei der frühzeitigen Erkennung der Lymphogranulomatose erlangt. Vor allem sind es die mediastinalen Tumoren, die oft klinisch zunächst keine Erscheinung machen, aber auf Grund der Röntgenuntersuchung zur Diagnose führen. Eine Differentialdiagnose gegenüber

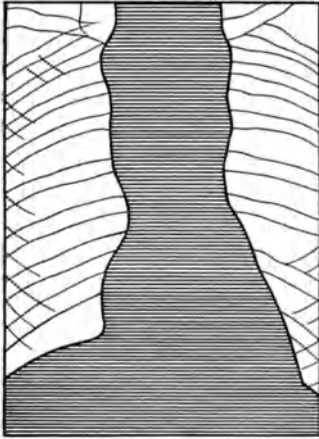


Abb. 1.

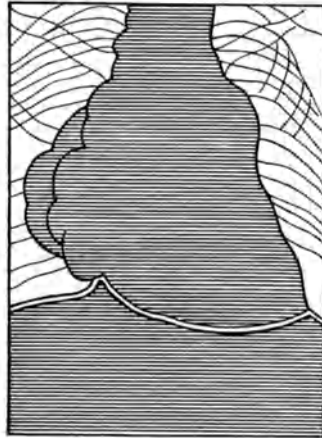


Abb. 2.

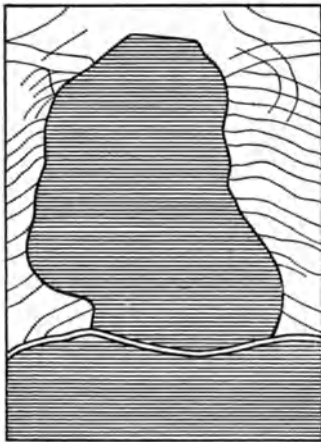


Abb. 3.

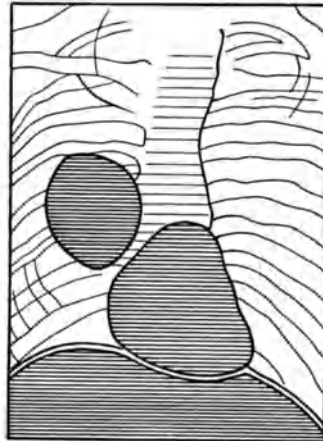


Abb. 4.

Abb. 1–4. Verschiedene Formen des Mediastinaltumors im Röntgenbilde.

tuberkulösen Erkrankungen kommt hier weniger in Betracht als gegenüber Lymphosarkom, Carcinom und zuweilen gegen Aneurysma. Bei 9 unserer Kranken war der röntgenologische Befund zunächst das wichtigste Zeichen neben den sonstigen Drüenschwellungen (Fall 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12 und 14). Die Art des Tumorschattens kann je nach der Lokalisation, Form und Größe eine verschiedene sein. Die Reihe geschwollener Trachealdrüsen imponiert oft als

einheitlicher Tumor mit glattem, gradlinig verlaufendem Rande. Es findet sich nicht selten ein kaminförmiger Aufsatz auf dem Aortenbogen, der, wenn er noch klein ist, der Beobachtung entgehen kann (Typus 1). Am bekanntesten ist die Form des lymphogranulomatösen Tumors mit Knollenbildung neben dem Mittelschatten (Typus 2). Die großen massiven Tumoren, die auffallend oft längere Zeit ohne wesentliche Beschwerden ertragen werden, liegen zumeist im vorderen Mediastinalraum und gehen von Thymusresten aus (Typus 3). Seltener beobachtet und größere differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bereitet zuweilen eine isolierte rundliche Tumorbildung, die von den Hilusdrüsen oder Bronchialdrüsen ausgeht und infolge ihrer Lage im Lungenfeld zunächst nicht an Lymphogranulomatose denken läßt (Typus 4). Von Ziegler und neuerdings von E. Müller ist gerade auf diese Form (s. Abb. 1—4 S. 65) aufmerksam gemacht worden. Solange die Tumorschatten durch eine abgesetzte konvexe Begrenzungslinie erkennen lassen, daß es sich wahrscheinlich um geschwollene Lymphdrüsen handelt, ist die Röntgendiagnose erleichtert. Sehr häufig imponieren aber die geschwollenen großen Tumormassen durch ihre gradlinige und scharfe Begrenzung als einheitliche Tumoren. Auffällig ist aber vielfach bei diesen Tumoren, daß die Begrenzungslinie scharf und glatt ist, und daß Kompressionserscheinungen in der Lunge lange Zeit fehlen. Es finden anscheinend sowohl die Blutgefäße wie die Bronchien bei der großen Zahl und der Beweglichkeit der einzelnen Drüsen noch Platz und Möglichkeit, einen anderen Weg zu suchen und auszuweichen (s. Abbildungen).

Unter Umständen kann auch u. U. die Durchleuchtung des Magen-Darmkanals zur Diagnose führen. Unter unseren Kranken fanden sich 3 mit Magenbeschwerden, die Röntgenuntersuchung konnte jedoch ebenso wenig wie die klinische Untersuchung am Magen und Darm krankhafte Veränderungen feststellen.

Die Mediastinaltumoren sind vielfach von den infiltrierend-wachsenden und weniger beweglichen bösartigen Tumoren gerade durch die scharfe Begrenzungslinie und das lange Fehlen von Kompressionserscheinungen wenigstens im vorderen Brustraume zu unterscheiden. Die Aorta selbst erscheint zuweilen nach links verdrängt, so daß der linke Aortenrand zuweilen scharf hervortritt.

Über den Verlauf der Krankheit geben am besten die Krankenblattauszüge Auskunft. Weiter sei auf die tabellarische Übersicht über die behandelten Kranken hingewiesen. Bei fast allen Kranken konnte wenigstens vorübergehend eine Besserung erzielt werden. Bei 4 Fällen war der Verlauf ein subakuter (Fall 2, 3, 4 und 6). Bei den übrigen Kranken war der Verlauf mehr ein chronischer. Von unseren Kranken kamen 4 bereits ad exitum (Fall 1, 2, 3, 4); in Fall 2 und 4 lagen hochgradige Drüsenschwellungen im oberen Brustraume vor, die zur Kompression der Atmungswege und Blutgefäße führten. In Fall 3 erfolgte der Tod an Kachexie. Bei der ersten Patientin trat der Tod infolge starker Einschmelzungerscheinungen und Durchbruch einer Drüse in die Speiseröhre und Luftröhre ein; es kam zu einer Schluckpneumonie. Fall 1 und 4 gelangten zur Sektion. Histologisch konnte die Diagnose gesichert werden in Krankheitsfall 1 (Sektion) 2, 4 (Sektion), 5, 6 (Sektion), 7 und 11. Klinisch und röntgenologisch war die Diagnose bei Fall 8, 9, 10, 11, 12 und 14 gesichert. Bei Fall 3 und 13 bestanden jedoch gewisse Zweifel an der Diagnose.

Übersicht über die ersten

Krankheitsfall	Name	Alter	Beginn der Behandlung	Lokalisation der Erkrankung
1	Frau B. A.	39	29. 12. 1924	Mediastinum Cervicaldrüsen
2	Herr S. E.	32	27. 8. 1925	Mediastinum links und rechts, Oberschlüsselbeingröße
3	Herr R. H.	35	27. 3. 1926	Mesenterialdrüsen, Knochenleiste, Achselhöhe
4	Frl. H. M.	20	11. 5. 1926	Mediastinum Cervic. ax. Mesenterialdrüsen
5	Herr H. G.	20	8. 7. 1926	Mediastinum, Halsdrüsen
6	Frau L. A.	44	11. 9. 1926	Cervicaldrüsen
7	Frau H. F.	35	15. 3. 1927	Cervicaldrüsen, Mediastinum
8	Herr S. J.	20	29. 3. 1927	cervic. axill. Drüsen, Mediastinum
9	Herr A. K.	38	5. 4. 1927	Cervicaldrüsen
10	Herr St. F.	30	15. 7. 1927	Cervicaldrüsen, Mediastinum
11	Herr S. H.	27	15. 7. 1927	Cervicale Drüsen

behandelten Kranken.

Blutbefund im Beginne	Fieberverlauf	Diagnose gesichert	Komplikationen	Reaktion auf Röntgenstrahlen	Krankheitsstadium	Ausgang
Eryt. 3 900 000, Lc. 1500, Hb. 73, Ly. 16, Eo. 3% Mo. 2%	Anfangs kein Fieber	Sektion	Durchbruch 1 geschw. Drüse im Oesophagus und Trachea	gut	I	Exitus
Eryt. 3 250 000, Lc. 7900, Hb. 50, Ly. 25, Eo. 2%	geringe Tempe- raturen	histologisch	Kompression der Bronchien, Pleuraschw.	mäßig	II	Exitus
Eryt. 3 000 000, Lc. 7600, Hb. 55, Ly. 11, Eo. 0%	remittieren- des Rückfall- fieber	klinisch	Kachexie, Anämie	mäßig	III	Exitus
Eryt. 4 480 000, Lc. 9200, Hb. 61, Ly. 9, Eo. 0% Mo. 2%	leichte Temperatur, remittieren des Fieber, inter. Fieber	Sektion	Säbelscheid- trachea, Nephritis	schlecht	II—III	Exitus
Eryt. 4 800 000, Lc. 14 300, Hb. 58, Ly. 26, Eo. 1%	remittieren- des Fieber	klinisch und röntgeno- logisch	Kachexie, Anämie	ziemlich gut	II	gebessert
Eryt. 4 900 000, Lc. 10 400, Hb. 80, Ly. 16% Eo. 23%, Mo. —	remittieren- des Fieber	histologische Sektion	Pemphigus, Tierversuch	gut	I—II	Exitus
Eryt. 5 400 000, Lc. 4000, Hb. 79%, Ly. 24, Eo. 12, Mc. 7%	kein Fieber	histologisch	—	gut	I—II	wesent- lich gebessert
Eryt. 4 480 000, Lc. 9200, Hb. 61%, Ly. 5, Eo. 0, Mo. 2%	leichte Temperatur (Ebstein)	klinisch und röntgeno- logisch	Kachexie Anämie	mäßig	II—III	gebessert
Eryt. 5 200 000, Lc. 8800, Hb. 85%, Ly. 19, Eo. 11, Mo. 3%	kein Fieber	klinisch	—	ziemlich gut	I—II	wesent- lich gebessert
Eryt. 4 900 000, Lc. 6000, Hb. 78%, Ly. 37, Eo. 0, Mo. 0%	leichte Temperatur	klinisch und röntgeno- logisch	Anämie	mäßig	II	gebessert
Eryt. 4 000 000, Lc. 11 000, Hb. 48%, Ly. 18, Eo. 0, Mo. 1%	kein Fieber	histologisch	Arsen- melanose	gut	II	gebessert

Übersicht über die ersten

Krankheitsfall	Name	Alter	Beginn der Behandlung	Lokalisation der Erkrankung
12	Herr E. O.	26	22. 7. 1927	Cervicaldrüsen, Mediastinum
13	Herr S. F.	39	28. 7. 1927	Lungenwurzel
14	Herr V. W.	24	14. 1. 1927	Hals, Achselhöhe, Leisten, Mediastinum

Bei der Kürze der Beobachtungszeit eines Teiles der behandelten Kranken lassen sich über den Verlauf keine allgemeine Feststellungen machen, es sei deswegen auf die anschließend folgenden Krankenblattauszüge hingewiesen, die über den weiteren Verlauf der länger beobachteten Krankheitsfälle sowie über die Blutveränderungen, die Röntgenbefunde und Röntgentherapie Auskunft geben.

3. Auszüge aus den Krankengeschichten.

Krankheitsfall I.

Frau A. B., Darup, 40 Jahre, Landwirtsfrau.

Krankheitsgeschichte: Von 13 Geschwistern starben 3 im Kindesalter; eine Schwester starb mit 23 Jahren an Lungentuberkulose. Keine Angaben über durchgemachte erste Erkrankungen. Vor etwa $\frac{3}{4}$ Jahren trat eine ständig zunehmende Müdigkeit ein. Die Menses, die bisher regelmäßig waren, hörten ganz auf. Vor gut $\frac{1}{2}$ Jahre zeigten sich zunächst an der rechten und dann auch an der linken Halsseite einige haselnuß- bis walnußgroße schmerzlose Lymphdrüenschwellungen. Seit 3 Monaten nehmen die Drüsen an Größe zu. Es stellten sich weiter Husten und ein kratzendes Gefühl im Halse ein. Der Husten nahm unter Auftreten von Atemnot noch zu, hin und wieder fanden sich in dem zähen Auswurf leichte Blutbeimengungen. Die Kranke glaubte, daß sie an einer Lungenentzündung litte und begab sich in die Ambulanz der medizinischen Klinik zur Untersuchung.

Befund: 29. 12. 1924 (Ambulanz).

Klagen vor allem über Husten, Nachtschweiß und Mattigkeit. Mittelgroße, wenig kräftig gebaute Frau in schlechtem Ernährungszustand, Muskulatur spärlich, Fettpolster kaum entwickelt. Auffallend blasse Hautfarbe; die sichtbaren Schleimhäute sind schlecht durchblutet. Zähne im ganzen schlecht; Hals und Rachen o. B. In der linken oberen Schlüsselbeingrube hinter dem mittleren Teile des M. sternocleidomastoideus hervorspringend eine pflaumengroße, kugelförmige Drüenschwellung von äußerst harter Konsistenz; daran anschließend nach unten ein etwas größerer ähnlich beschaffener Tumor. Beide Tumoren sind gut verschieblich, mit der Haut nicht verwachsen und nicht druckempfindlich. In der rechten oberen Schlüsselbeingrube 3 weitere etwa haselnußgroße Drüenschwellungen, Brustkorb schmal. Lungengrenzen an regelrechter Stelle und mäßig verschieblich. Die Gefäßdämpfung erscheint nach rechts und links verbreitert. Über beiden Lungenspitzen Schallverkürzung und verschärfte Atmung. Dort und auch auf den übrigen Lungen keine

behandelten Kranken. (Fortsetzung.)

Blutbefund im Beginne	Fieberverlauf	Diagnose gesichert	Komplikationen	Reaktion auf Röntgenstrahlen	Krankheitsstadium	Ausgang
Eryt. 2 500 000, Lc. 11 000, Hb. 50 ⁰ / ₀ , Ly. 24, Eo. 2, Mo. 0 ⁰ / ₀	leichte Temperatur	klinisch und röntgenologisch	—	ziemlich	II	gebessert
Eryt. 4 140 000, Lc. 9700, Hb. 62 ⁰ / ₀ , Ly. 33, Eo. 6, Mo. 10 ⁰ / ₀	geringes Fieber	klinisch und röntgenologisch	keine	gut	II	gebessert
Eryt. 3 980 000, Lc. 23 000, Hb. 63 ⁰ / ₀ , Ly. 13, Eo. 4, Mo. 4 ⁰ / ₀	geringes Fieber	klinisch und röntgenologisch	keine	gut	I—II	gebessert

katarrhalischen Geräusche. Herzdämpfung nicht verbreitert. Herztöne rein. Herzttätigkeit regelmäßig, nicht beschleunigt, 82 Schläge in der Minute. Blutdruck: 120/80 Hg. Leib weich und nicht druckempfindlich. Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert. Es besteht fast seit 1/2 Jahr Obstipation. Von seiten des Nervensystems keine krankhaften Veränderungen nachweisbar. Psychisch besteht eine ausgesprochene melancholische Stimmung mit Neigung zum Weinen.

Blutuntersuchung: Hb. 73⁰/₀, Erythrocyten 3 900 000, Leukocyten 15 000, Färbeindex 0,96, Wa.R. negativ, M.T.R. negativ.

Blutbild: Basophile 0⁰/₀, Eosinophile 3⁰/₀, Segmentk. 77⁰/₀, Stabk. 2⁰/₀, Jugendliche 0⁰/₀, Lymphocyten 16⁰/₀, Monocyten 2⁰/₀.

Senkungsgeschwindigkeit: Stundenwert 77 mm.

Im Auswurf keine Tuberkelbacillen.

Magenausheberung: Freie Salzsäure 13, Gesamtacidität 85.

Mikroskopisch keine Besonderheiten.

Urin: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Urobilinogen nicht vermehrt, Urobilin negativ, Diazo negativ.

Röntgenbefund: Lungen im ganzen gut lufthaltig. Zwerchfell gut gekuppelt, beiderseits gut beweglich. Hilus beiderseits kräftig, rechts kräftiger als links. Vom Mittelfeld etwa vom Aortenbogen ausgehend ein mannsfaustgroßer Tumor, der auch den oberen Teil des hinteren Mediastinalraumes ausfüllt. Oesophagus für den Kontrastbrei gut durchgängig. In der Höhe des Tumors bleibt der Kontrastbrei jedoch einige Sekunden deutlich stehen. Der Magen selbst zeigt Angelhakenform und anfangs mittleren Tonus. Schon nach 5 Minuten läßt der Tonus wesentlich nach, so daß der untere Teil des Magens eine Handbreit unter der Interspinalinie steht. Konturveränderungen am Magen sind auch bei der Durchleuchtung im Liegen nicht zu erkennen. Die weitere Breipassage erfolgt regelrecht.

Behandlung ambulant mit Röntgenbestrahlung. 29. 12. Röntgenbestrahlung. 1. Halsseite 50⁰/₀ HED. (0,5 Cu). Bestrahlung wird gut vertragen. 2. 1. Röntgenbestrahlung rechte Halsseite 50⁰/₀ HED. Keine Beschwerden nach der Bestrahlung. 29. 1. Drüsen am Halse vollkommen abgeschwollen; an der linken Halsseite eine fast haselnußgroße Drüse. Die Haut dort ist in der Ausdehnung des bestrahlten Feldes leicht braun gefärbt. Das Allgemeinbefinden hat sich unter leichter Gewichtszunahme gebessert. Auch die Beschwerden von seiten der Atmungsorgane sind wesentlich zurückgegangen. Auf den Lungen ist kein Katarrh hörbar.

Röntgenbefund der Lungen: Lungenzeichnung im ganzen vermehrt. Im rechten Unterlappen zwischen 5. und 6. Rippe ein walnußgroßer teilweise unscharf begrenzter

Schatten sichtbar. Mittelschatten nach rechts wie links um etwa 1—2 Querfinger verbreitert. Der Schatten setzt sich zur rechten Spitze fort, welche diffus verschattet erscheint. Herzschaten regelrecht.

31. 1. 1925 Röntgenbestrahlungen rechts Schulterblattgröße 75% HED.
 3. 3. 1925 „ links „ 75% „
 20. 3. 1925 „ „ Brustbein 25% HED.

20. 3. 1925 auffallend gute Besserung des Allgemeinzustandes mit völliger Änderung der Psyche. Gewichtszunahme seit Beginn der Bestrahlung 7 kg. Keinerlei seelische Depressionen. Gesundes frisches Wesen und Aussehen. Die Menses, die während der Erkrankung bereits $\frac{1}{2}$ Jahr ausgesetzt hatte, haben sich wieder regelmäßig eingestellt. Keine sichtbaren Drüsenschwellungen mehr. Bei der Röntgendurchleuchtung erkennt man, daß auch der Mediastinaltumor wesentlich kleiner geworden ist. Der Tumor macht einen festeren Eindruck, die Begrenzung ist noch schärfer als bei den früheren Untersuchungen. Der Tumor reicht etwa von der 2. bis 5. vorderen Rippe. Die zum Hals gelegenen Verschattungen sind zurückgegangen.

Röntgenaufnahme. Der Mediastinaltumor ist etwas kleiner geworden. Seine Konturen erscheinen im ganzen straffer und treten noch schärfer hervor. 16. 11. 1925 Obwohl die Kranke nach $\frac{1}{4}$ Jahr zur Nachuntersuchung bestellt war, erscheint sie erst jetzt. Sie hat sich in der Zwischenzeit ganz für gesund gehalten. In den letzten 3 Wochen traten jedoch wieder allgemeine Beschwerden vor allem Mattigkeit und Abnahme der Körperkräfte auf, so daß die Kranke jetzt wieder die Klinik aufsucht.

Befund: Dürrtätiger Allgemeinzustand, blasse Hautfarbe. In der linken oberen Schlüsselbeingrube unter dem mittleren Teile des M. sternocleidomastoideus hervorspringend eine pflaumengroße kugelförmige Drüsenschwellung von äußerst harter Konsistenz. An der linken Halsseite keine Drüsen. Der Mediastinaltumor hat annähernd wieder die Größe wie bei Beginn der Behandlung.

Blutuntersuchung: Hb. 65%, Erythrocyten 5 000 000, Leukocyten 10 000.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 5%, Segmentk. 74%, Stabk. 2%, Jugendliche 1%, Lymphocyten 15%, Monocyten 3%.

Röntgenbestrahlung: Linkes Schlüsselbein 80% HED. 30. 11. 1925 rechtes Schlüsselbein 80%. 12. 12. 1925 neben dem linken Schulterblatt 80% HED. Kein Fieber. Nur im Anschlusse an die erste Bestrahlung stellte sich für einen Tag Temperatur bis 38° ein. Solarsonininjektionen. Bis auf leichtes Katergefühl, jedesmal am Tage nach der Bestrahlung, wurde die Röntgenbehandlung auch jetzt gut vertragen.

Blutuntersuchung: Hb. 65%, Erythrocyten 5 000 000, Leukocyten 10 000.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 5%, Segmentk. 70%, Stabk. 2%, Jugendliche 1%, Lymphocyten 19%, Monocyten 3%.

10. 12. 1925. Die Kranke kommt zur Nachuntersuchung. Das Befinden hat sich so gebessert, daß die Kranke sich leistungsfähig fühlt. Kein Husten und keine Atembeschwerden. Die Drüsen an beiden Halsseiten sind ganz zurückgegangen. Auch der Mediastinaltumor ist nach der klinischen und röntgenologischen Untersuchung kleiner geworden. In der linken Achselhöhle sind dagegen kleine erbsen- bis kirschgroße Drüsen fühlbar, die keine Beschwerden machen.

Röntgenaufnahme: Neben dem rechten Gefäßband ein 2 Querfinger scharf begrenzter, bis in die rechte Spitze reichender Tumorschatten. 15. 1. 1926. Die Kranke kommt erst jetzt wieder zur Bestrahlung. Die Drüsenschwellungen an der linken Halsseite hat in den letzten Tagen zugenommen. Röntgenbestrahlung rechtes Schulterblatt 50% HED. 23. 1. 1926. Röntgenbestrahlung der linken Halsseite mit 50% HED. Beide Bestrahlungen werden gut vertragen. 25. 3. 1926. Die Patientin, die sich bisher zu einer Aufnahme in die Klinik nicht gut entschließen konnte, kommt wegen starker Zunahme der Beschwerden in die Klinik. Es besteht wieder Husten, Kurzatmigkeit und ein wundtes Gefühl hinter dem Brustbein. An beiden Halsseiten befinden sich jetzt große Drüsenpakete, links erreicht die Dicke der Drüsenschwellung Faustgröße. Keinerlei Schmerzempfindlichkeit auf Druck.

Blutuntersuchung. Hb. 55%, Erythrocyten 5 210 000, Leukocyten 8800, Färbeindex 0,5.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 3%, Segmentk. 73%, Stabk. 4%, Lymphocyten 20%, Monocyten 0%.

Röntgenaufnahme. Beide Lungenwurzeln stark verbreitert. Der Tumor ist größer geworden und nimmt den größten Teil des rechten Oberfeldes ein. Äußerer Rand scharf begrenzt und etwa 5 cm vom rechten Wirbelsäulenrand entfernt.

26. 3. 1926 Röntgenbestrahlungen zwischen dem Schulterblatt 50% HED. 30. 3. 1926 linke Achselhöhle 50% HED. 6. 4. 1926, linke Achselhöhle 50% HED! 25. 5. 1926 die letzten Bestrahlungen wurden ebenfalls gut vertragen. Die Klagen über Halsbeschwerden, Husten und Kurzatmigkeit sind ganz zurückgegangen. Das Allgemeinbefinden ist sichtlich gehoben. Das Gewicht ist seit der letzten Untersuchung um 2 kg gestiegen. Die noch fühlbaren Drüsenanschwellungen an beiden Halsseiten sind zumeist gering; kirsch kerngroße derbe Drüsenknoten. An der linken Halsseite ist jedoch eine isolierte kleinzitronengroße steinharte Drüse noch vorhanden. Auf den Lungen ist kein Katarrh hörbar. Herzbefund o. B. Fieber ist auch jetzt nicht vorhanden. Druckempfindlichkeit an den Austrittsstellen der Intercostalnerven 4—6 rechts wie links.

Blutbefund: Hämoglobin 75%, Erythrocyten 4 530 000, Leukocyten 5 000, Färbeindex 0,7.

Blutbild: Basophile 1%, Eosinophile 2%, Segmentk. 67%, Stabk. 9%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 20%, Monocyten 1%.

Röntgenaufnahme: Mediastinaltumor besteht in unveränderter Größe fort.

Röntgenbestrahlungen: 28. 5. 1926 linke Halsseite 50% HED. Milz 30% HED. Beide Bestrahlungen werden gut vertragen. Kein Fieber. Urin o. B. In der Zwischenzeit Eigenblutinjektionen. Gewichtszunahme in den letzten 3 Monaten 5 kg. 28. 7. 1926 erneute Aufnahme der Kranken in die Klinik. Zunehmende Atemnot, Schwäche, keine Gewichtszunahme. Leichte abendliche Temperaturerhöhung bis 37,6. Puls labil, regelmäßig, auf 100—120 Schläge in der Minute beschleunigt. Die Röntgenaufnahme läßt keine wesentliche Vergrößerung des Mediastinaltumors erkennen. Die Drüsen an der linken Halsseite haben dagegen beträchtlich an Größe zugenommen. Oberhalb des Manubrium sterni eine hühner-eigroße Drüsenanschwellung. Sämtliche Drüsen fühlen sich hart an. Eine taubeneigroße Drüse an der linken Halsseite macht jedoch bei stärkerem Druck den Eindruck der Fluktuation. Nur die Drüsenanschwellung oberhalb des Manubrium sterni ist auf Druck etwas schmerzempfindlich. Die Haut über dieser Drüse ist leicht gerötet. Die Abgrenzung der Hautrötung ist unscharf und entspricht in der Begrenzung nicht dem bestrahlten Felde. Am intensivsten ist die Rötung an der am meisten vorragenden Stelle. Sauerstoff- und Glycerinaninhalation.

Röntgenbestrahlungen: 20. 7. 1926 vorn 2. bis 4. Rippe mit 30% HED. 23. 7. 1926 Milz mit 30% HED. 27. 7. 1926 linke Halsseite mit 30% HED. (Al). 30. 7. 1926 linke Halsseite mit 30% HED. (Al).

Im Anschlusse an die Bestrahlung Rückgang der Drüsenanschwellungen um die Hälfte. Die Atmung, die vor allem durch den Tumor oberhalb des Brustbeins behindert war, ist besser geworden. Bei der Punktion der Drüse an der linken Halsseite keine eosinophilen Zellen.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 60%, Erythrocyten 4 620 000, Leukocyten 7 000, Färbeindex 0,6.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 0%, Segmentk. 70%, Stabk. 8%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 22%, Monocyten 0%.

Unter der Röntgenbehandlung ist das Fieber ganz zurückgegangen. Das Körpergewicht hat um 0,5 kg zugenommen. Die Kranke ist nach ihrer Angabe von Ende Juli bis Anfang Oktober so gut wie ohne Beschwerden gewesen. Seit 14 Tagen bestehen wieder Atembeschwerden und jetzt auch Schmerzen beim Schlucken. Sie hat deswegen, obwohl ihr Umschläge und Wärmeanwendung am Halse streng verboten waren, jetzt fast den ganzen Tag über, seitdem die Schluckbeschwerden bestehen, täglich heiße Ölumschläge auf den Hals gemacht. Anfangs sollen danach die Beschwerden zurückgegangen sein. Da die Beschwerden jetzt unerträglich werden, hat sich die Patientin endlich entschlossen, sich wieder in die Klinik zu begeben. 12. 10. 1926 Aufnahme in die Klinik. Schlechter Allgemeinzustand. Blasse, leicht cyanotische Gesichtsfarbe. Beträchtliche Atemnot, Hustenreiz.

An der linken Halsseite eine etwa kleinapfelgroße regelmäßige, zum Teil mit der Umgebung verwachsene Drüzenschwellung. Links unterhalb des Kehlkopfes eine taubenei-große Vorwölbung von harter Konsistenz; auf der Höhe dieser Schwellung befindet sich eine stecknadelkopfgroße Fistel, aus der sich beim Trinken ein geringer Teil der getrunkenen Flüssigkeit entleert. An der rechten Halsseite eine nur ganz geringe fühlbare Drüsen-schwellung. Keine Infiltration der Lunge. Über beiden Lungen besonders über den Unter-lappen Brummen und Pfeifen. Keine wesentliche Vergrößerung des mediastinalen Tumors. Der Mediastinaltumor selbst scheint wesentlich kleiner geworden zu sein. Die Milz ist nicht zu fühlen, scheint jedoch perkutorisch etwas vergrößert. Im Urin kein Eiweiß und kein Zucker nachweisbar; Urobilinogen nicht vermehrt, kein Urobilin. Intermittierendes Fieber 37—38,5, Körpergewicht hat um 6 kg abgenommen.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 50⁰/₀, Erythrocyten 3 100 000, Leukocyten 7 600.

Blutbild: Basophile 1⁰/₀, Eosinophile 2⁰/₀, Segmentk. 73⁰/₀, Stabk. 6⁰/₀, Jugend-liche 0⁰/₀, Lymphocyten 15⁰/₀, Monocyten 3⁰/₀.

Röntgenaufnahme: Rechter Lungenunterlappen wolkig getrübt. Mediastinaltumor unverändert. Im Auswurf keine Tuberkelbacillen. Urinbefund, Diazo negativ.

Blutzuckerbestimmung vor und nach Milzbestrahlung mit 30⁰/₀ HED. 19. 10. 1926

1. Nüchtern vor der Bestrahlung	136 mg ⁰ / ₀
2. 20 Minuten nach der Milzbestrahlung	128 mg ⁰ / ₀
3. 30 „ „ „ „	136 mg ⁰ / ₀
4. 40 „ „ „ „	100 mg ⁰ / ₀
5. 60 „ „ „ „	132 mg ⁰ / ₀
6. 80 „ „ „ „	130 mg ⁰ / ₀
7. 100 „ „ „ „	128 mg ⁰ / ₀

Röntgenbestrahlung am 22. 10. 1926. Brustbein mit 20⁰/₀ HED. Keine weitere Röntgenbestrahlung, da die Kranke schon gegen kleine Röntgendosen eine starke allgemeine Empfindlichkeit zeigt. 25. 10. 1926. Auch jetzt sind, obwohl nur kleine Röntgendosen angewandt wurden, die Drüzenschwellungen kleiner geworden. Die Fistelöffnung ist jedoch größer und es entleeren sich auch sehr dünne breiige Speisen tropfenweise durch den etwa stricknadeldicken Fistelgang beim Schlucken. Der Katarrh auf den Lungen nimmt zu. Klinisch Infiltration und Katarrh des rechten Lungenunterlappens. Labiler und beschleunigter Puls. Intermittierendes Fieber.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 45⁰/₀, Erythrocyten 2 700 000, Leukocyten 5 700, Färbeindex 0,9.

Blutbild: Basophile 0⁰/₀, Eosinophile 0⁰/₀, Segmentk. 68⁰/₀, Stabk. 24⁰/₀, Jugend-liche 0⁰/₀, Lymphocyten 6⁰/₀, Monocyten 2⁰/₀.

30. 10. 1926. Die Halsdrüzenschwellungen sind nach der Bestrahlung außergewöhnlich schnell zurückgegangen und nur noch eben zu fühlen als narbige Reste. Nur die Drüse

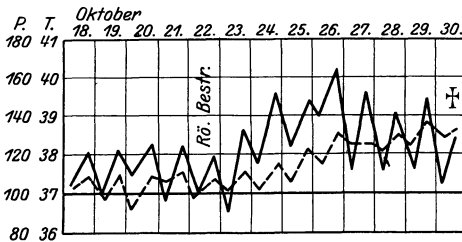


Abb. 5. Fiebertypus bei Fall 1.

oberhalb des Brustbeins an der linken Halsseite, in der sich die Fistel befindet, ist noch deutlich erkennbar. Sie ist jedoch ebenfalls kleiner geworden; die Konsistenz ist jedoch jetzt weich. Unter zunehmender Ausbreitung der pneumonischen Prozesse auf den Lungen und unter außergewöhnlich schnell fortschreitender Kachexie erfolgt heute der Exitus letalis.

Sektionsbefund: Zerfallender Halslymphdrüsentumor links. Perforation einerseits in den Oesophagus und andererseits in die Trachea. Ausge-sprochen bronchopneumonische Herde in beiden Lungen. Fettleber. Atheromatose der Coronararterien.

Krankheitsfall 4.

Fräulein M. H., Nordwalde, 20 Jahre, Landwirtstochter.

Krankheitsgeschichte: Keine Lungenkrankheiten in der Familie. Als Kind Masern. Mit 8 Jahren Lungenentzündung, sonst keine ernsten Krankheiten. Im März 1925 Beginn

der Erkrankung mit Erkältungserscheinungen wie Husten und Fieber bis zu 39°. Die Kranke mußte 3 Tage zu Bett liegen. Als sie wieder aufstand, bemerkte sie eine starke Lymphdrüsenanschwellung an beiden Halsseiten. Auf eine Höhensonnenbehandlung sollen die Schwellungen ganz zurückgegangen sein. Im Herbst desselben Jahres traten die Drüsenanschwellungen an derselben Stelle auf; sie gingen dann von selbst zurück. Der Kranken fiel es später auf, daß sich zur Zeit der Menses häufig wieder am Halse leichte Drüsenanschwellungen bemerkbar machten, ohne daß das Allgemeinbefinden dadurch beeinträchtigt war. Vor gut 8 Wochen wurden die Drüsenanschwellungen am Halse wieder besonders stark. Gleichzeitig traten jetzt auch Drüsen in beiden Achselhöhlen hervor, es kam zu Stauungsödem auf der linken Brust. Nach einer 14 Tage vor der Aufnahme hier auswärts vorgenommenen Röntgenbestrahlung gingen die Schwellungen gut zurück. Aufnahme in die Klinik am 5. 5. 1926. Klagen über Mattigkeit, etwas Husten und Auswurf, sowie über eine leichte Schwäche im linken Arm. Die Menses, die sonst regelmäßig waren, haben seit $\frac{1}{4}$ Jahr ganz aufgehört.

Befund: Mittelkräftiges, mittelgroßes Mädchen in ausreichendem Ernährungszustand von leicht pastösem Aussehen. Die Hautfarbe ist blaß und auffallend weiß. Sichtbare Schleimhäute wenig durchblutet. Leichte, abgegrenzte Braunfärbung auf der oberen Brust im Anschlusse an die letzte Röntgenbestrahlung. Kopf auf Druck und Beklopfen nicht empfindlich; Nervenaustrittsstellen frei. Die linke Pupille ist enger als die rechte und reagiert auf Lichteinfall und Nahesehen wesentlich schlechter als die rechte. Augenbewegungen regelrecht. Augenhintergrund o. B. Zähne ziemlich gut erhalten. Tonsillen und Rachen o. B. In beiden oberen Schlüsselbeingruben zahlreiche hasel- bis walnußgroße derbe gut verschiebliche Drüsenknoten fühlbar. In der rechten Achselhöhle ein einzelner derber, fast pflaumengroßer Drüsentumor. Von der linken unteren Schlüsselbeingrube bis zur linken Achselhöhle ein sehr derber, fast faustgroßer und schlecht verschieblicher Drüsentumor. Die rechte Brust ist ödematös geschwollen. Etwas unterhalb des linken Schlüsselbeines in der Tiefe noch eine weitere, etwa taubeneigroße Drüsenanschwellung. Brustkorb mittelkräftig, wenig gewölbt, symmetrisch, dehnt sich bei der Atmung gut und ausreichend aus. Über den oberen Lungen leicht tympanitischer Klopfeschall, in der Hilusgegend beiderseits Schallverkürzung. Über der übrigen Lunge voller regelrechter Klopfeschall bis auf eine leicht gedämpfte Zone unterhalb des rechten Schlüsselbeines. Die Atmung ist über den oberen Lungenteilen im ganzen abgeschwächt, in der Hilusgegend ist sie beiderseits verschärft. Unterhalb des Schlüsselbeins ist die Atmung beiderseits besonders abgeschwächt. Herzdämpfung nach rechts nicht verbreitert, nach links infolge der Infiltration der Brust perkutorisch nicht sicher abzugrenzen. Herztöne rein. Herzstätigkeit regelmäßig, auf 100 Schläge in der Minute beschleunigt. Blutdruck: 110/70 Hg. Leib weich, leicht aufgetrieben, nirgendwo druckempfindlich. Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert. Von seiten des Nervensystems keine Abweichungen. Temperatur um 37°. Urin: Eiweiß und Zucker negativ. Urobilinogen nicht vermehrt, Urobilin negativ. Diazo negativ.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 61%, Erythrocyten 4 480 000, Leukocyten 9 200, Färbeindex 0,8.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 1%, Segmentk. 83%, Stabk. 5%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 9%, Monocyten 2%.

Wa.R. negativ, M.T.R. negativ, Gerinnungszeit 3 Minuten, Reststickstoff 55 mg%, Blutzucker 115 mg%, Harnsäure im Urin 51 mg%.

Röntgenaufnahme: Zwerchfell o. B. Dem Herzschatten angelagert in die rechte Lunge vorspringend ein etwas zackig begrenzter im ganzen halbkugeligler Tumor. Herz dadurch anscheinend etwas nach links verlagert. Die ganze linke Lunge erscheint etwas verschattet; Infiltration der linken Brust.

Röntgenbestrahlung: 11. 5. 1926. Oberer Rücken 50% HED. Bestrahlung wird schlecht vertragen; bereits am ersten Tage darnach Unbehagen, Nachlassen des Appetites, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg.

Blutuntersuchung: Am 14. 5. 1926 Hb. 60%, Erythrocyten 4 460 000, Leukocyten 19 200, Färbeindex 0,7.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 0%, Segmentk. 80%, Stabk. 7%, Jugendliche 3%, Lymphocyten 7%, Monocyten 3%.

Gerinnungszeit 3 Minuten. Da sich der Zustand weiter seit der letzten Bestrahlung verschlechtert und da auf der Lunge katarrhalische Erscheinungen auftreten, wird mit

einer weiteren Bestrahlung noch erwartet. Im Auswurf keine Tuberkelbacillen (Anreicherung). 19. 5. 1926. Bei der Röntgenaufnahme der Lungen keine wesentliche Änderung des Befundes. Blutkultur steril. Injektion von 2 ccm Blut der Kranken bei einem Kaninchen intraperitoneal und je $\frac{1}{2}$ ccm bei zwei Mäusen. Alle 3 Tiere blieben gesund, nahmen an Gewicht zu und zeigten bei der Sektion nach 8 Wochen an den inneren Organen keine krankhaften Veränderungen. Im Urin sind häufig geringe Mengen Eiweiß nachzuweisen; im Sediment kein Befund. Wasserausscheidung durch die Nieren ist schlecht.

Zufuhr:	18. 5.	19. 5.	20. 5.	21. 5.	22. 5.	23. 5.	24. 5.	25. 5.
	1000	1000	1000	1000	1000	900	900	800
Ausfuhr:	530	550	525	610	730	580	1060	680

Die Temperatur schwankte während dieser Zeit um 37° . 22. 6. 1926. Leichte Besserung des Allgemeinbefindens. Die unbestrahlten Drüsen in der linken oberen Schlüsselbeingrube sind kleiner geworden. Auf den Lungen keine Änderung des Befundes.

Blutuntersuchung: 29. 6. 1926. Hb. 68% , Erythrocyten 4 700 000, Leukocyten 20 800, Färbeindex 0,72.

Blutbild: Basophile 0% , Eosinophile 0% , Segmentk. 81% , Stabk. 6% , Jugendliche 2% , Lymphocyten 9% , Monocyten 2% .

Gerinnungszeit 3 Minuten. 4. 6. 1926. Leichte Besserung des Allgemeinzustandes. Das Fieber bewegt sich bis auf 37° abends und zeigt bereits remittierenden Charakter.

Röntgenbestrahlung: Oberes Brustbein 30% HED. 7. 6. 1926. Die Bestrahlung wird wieder nicht gut vertragen. Das Fieber zeigt Neigung wieder zu steigen.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 67% , Erythrocyten 4 300 000, Leukocyten 16 000, Färbeindex 0,77.

Blutbild: Basophile 0% , Eosinophile 1% , Segmentkerne 80% , Stabkerne 4% , Jugendliche 3% , Lymphocyten 8% , Monocyten 4% .

8. 6. 1926. Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Nach der Röntgenuntersuchung wird der Mediastinaltumor größer. Auch die rechte Pupille ist jetzt eng und reagiert schlecht auf Lichteinfall. Klagen über Kopfschmerzen und Husten. Der Puls ist beschleunigt, ohne daß eine Herzschwäche besteht. Die Milz ist jedoch deutlich vergrößert und druckempfindlich.

Blutuntersuchung: 14. 6. 1926 Hb. 54% , Erythrocyten 3 900 000, Leukocyten 14 800, Färbeindex 0,7.

Blutbild: Basophile 1% , Eosinophile 1% , Segmentk. 83% , Stabk. 3% , Jugendliche 0% , Lymphocyten 8% , Monocyten 4% .

Gerinnungszeit 4 Minuten. 20. 6. 1926. Befund im wesentlichen unverändert. Temperatur steigt abends bis 38° an. Erneute vorsichtige Röntgenbestrahlung in Aussicht genommen.

Blutuntersuchung: 24. 6. 1926 Hb. 57% , Erythrocyten 3 470 000, Leukocyten 26 000, Färbeindex 0,81.

Blutbild: Basophile 0% , Eosinophile 1% , Segmentk. 78% , Stabk. 12% , Jugendliche 1% , Lymphocyten 7% , Monocyten 1% .

Gerinnungszeit 4 Minuten.

28. 6. 1926 Röntgenbestrahlung des rechten Oberschenkels mit 30% HED. Trotz sichtlicher ständiger Verschlechterung des Allgemeinzustandes nimmt das Körpergewicht infolge Wasserretention immer mehr zu. Im Urin eine beträchtliche Eiweißausscheidung. Im Sediment Erythrocyten, Epithelien, einzelne hyaline Zylinder. Eiweißgehalt des Urins auch in den folgenden Tagen bis zu 10% Esbach. Amyloidreaktion und Diazo negativ. Sedimentbefund stets derselbe.

Flüssigkeitszufuhr und Urinausscheidung:

Zufuhr	29. 6.	30. 6.	1. 7.	2. 7.	3. 7.	4. 7.	5. 7.	6. 7.
	800	1200	1000	800	800	1200	800	800
Ausfuhr:	280	330	380	470	370	380	310	490

2. 7. 1926 Röntgenbestrahlung des linken Oberschenkels mit 50% HED. Die Röntgenbestrahlung hat bisher keinen günstigen Einfluß weder auf den Allgemeinzustand, noch auf die Drüsenschwellungen. Es tritt vielmehr eine Verschlimmerung ein. Das Fieber steigt immermehr an in der Form des Ebsteinschen Rückfallfiebers. Starke Schweiß.

Der Mediastinaltumor, sowie vor allem die Drüsen in der Gegend des linken Schlüsselbeines sind größer geworden, so daß wieder ein nicht unbeträchtliches Ödem der linken Brust und des linken Armes besteht. Es scheint zur Zeit sowohl eine allgemeine wie lokale Überempfindlichkeit gegen Röntgenbestrahlungen zu bestehen. Über der linken oberen Lunge besteht jetzt überall Dämpfung und abgeschwächte Atmung. Auch die Haut scheint jetzt gegen eine Bestrahlung besonders empfindlich; nach der Bestrahlung des rechten Oberschenkels mit 30% trat bereits eine Pigmentierung auf.

Blutuntersuchung: 2. 7. 1926. Hb. 57%, Erythrocyten 3 470 000, Leukocyten 10 000, Färbeindex 0,8.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 1%, Segmentk. 80%, Stabk. 7%, Jugendliche 2%, Lymphocyten 8%, Monocyten 2%.

Gerinnungszeit 5 Minuten. Wa.R. negativ, M.T.R. negativ. Senkungsgeschwindigkeit 98 mm. Eiweiß im Blutsrum refraktometrisch 6,8%. 12. 7. 1926. Nach anfänglicher Zunahme der Drüsenschwellung setzt jetzt jedoch ein mäßiger Rückgang der Halsdrüsenschwellungen ein. Auch eine leichte Besserung des Allgemeinbefindens ist zu verzeichnen. Das Fieber zeigt Neigung langsam zu fallen. Der Eiweißgehalt des Urins ist gering; Sediment o. B. Die Wasserausscheidung durch die Nieren hat sich gebessert. Elarsonbehandlung.

Röntgenbestrahlungen:

13. 7. 1926.	Rechte obere Brust	30%	HED.
14. 7. 1926.	Milz	40%	„
16. 7. 1926.	Rechte obere Brust	30%	„
21. 7. 1926.	Linke obere Brust	30%	„
23. 7. 1926.	Linke Nierengegend	30%	„
27. 7. 1926.	Neben dem linken Schulterblatt	30%	„
30. 7. 1926.	Neben dem linken Schulterblatt	30%	„
3. 8. 1926.	Neben dem rechten Schulterblatt	30%	„

Im ganzen tritt im Anschlusse an die Bestrahlung eine leichte Besserung ein. Auch der Mediastinaltumor ist etwas kleiner geworden.

Blutuntersuchung: 22. 7. 1926. Hb. 45%, Erythrocyten 3 180 000, Leukocyten 16 600, Färbeindex 0,76.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 4%, Segmentk. 90%, Stabk. 4%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 2%, Monocyten 0%.

Gerinnungszeit 5 Minuten. 28. 7. 1926. Temperatur jetzt wieder um 37°. Im übrigen zunehmende Kachexie. Die Punktion einer taubeneigroßen im Innären erweichten Drüse ergibt im Ausstrichpräparat massenhaft eosinophile Zellen. Nierenfunktionsprüfung:

Nach Zufuhr von 1500 ccm Tee werden ausgeschieden:

Nach 4 Stunden	760 ccm
„ 6 „	960 „
„ 12 „	1240 „

Verdünnung bis 1000; Konzentration bis 1023.

10. 8. 1926. Nach einer fast fieberfreien Periode nehmen die Temperaturen wieder langsam zu. Gleichzeitig schwellen die Halsdrüsen wieder an. Die zunehmende Schwellung des Mediastinaltumors macht sich durch Husten, Atembeschwerden sowie durch eine stärkere Pulsbeschleunigung (Vagus) bemerkbar. Besonders morgens ist die Atmung sehr erschwert; erst nachdem Husten mit schaumigem Auswurf erfolgt ist, wird die Atmung freier. Auf dem rechten Oberlappen besteht ein feuchter Katarrh. Im Auswurf sind auch nach Anreicherung keine Tuberkelbacillen nachweisbar. 25. 8. 1926. Zunehmende Verschlechterung. Bei der Empfindlichkeit der Kranken gegen Röntgenbestrahlung und bei der schon bestehenden Kachexie wird vorläufig von einer weiteren Untersuchung Abstand genommen. Es besteht Hustenreiz und Atemnot besonders nachts. Die Kranke bevorzugt im Bett die sitzende Stellung, da sie dann besser atmen kann. Die Gesichtsfarbe ist fast porzellanweiß infolge des Druckes des Mediastinaltumors auf die großen Gefäße. 10. 9. 1926. Röntgenaufnahme der Lungen: Der Tumor ist größer geworden. Er nimmt die Gegend an beiden Lungenwurzeln in über Faustgröße in Anspruch und erstreckt sich vom linken Hilus durch das ganze linke Ober- und Mittelfeld. Der Tumor liegt vorn. Die Speiseröhre ist gut durchgängig und im mittleren Teile etwas nach rechts verzogen.

Blutuntersuchung: 18. 9. 1926. Hb. 42%, Erythrocyten 3 400 000, Leukocyten 16 600, Färbeindex 0,6.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 4%, Segmentk. 90%, Stabk. 4%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 2%, Monocyten 0%.

21. 9. 1926. Plötzlicher Erstickungsanfall mit starker Cyanose und Krämpfen in der Gesichts- und Armmuskulatur. Völlige Bewußtlosigkeit. Puls beschleunigt von relativ guter Füllung und Spannung. Nach Aufrichten der Kranken, Inhalation von Sauerstoff und Lobelin nach etwa 15 Minuten Besserung. 27. 9. 1926. Erneuter aber leichterer Erstickungsanfall von etwa 30 Minuten Dauer. 30. 9. 1926. Gegen Abend erliegt die Kranke einem schweren Erstickungsanfall.

Sektionsbefund: Lymphogranulom der cervicalen, axillaren und mesenterialen Lymphknoten; histologisch bestätigt. Säbelscheidentrachea. Kompression des rechten Oberarmes, Emphysem der unteren Lungenlappen. Beiderseits Pleuraadhäsionen. Pleuritis serofibrinosa links. Druckusur mehrerer Rippen. Stauungsfettleber. Stauungsnieren. Schleimhautblutungen in Magen und Darm. Lymphogranulomatose der Milz.

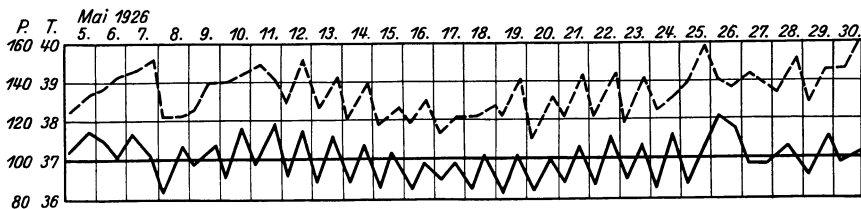


Abb. 6. Fiebertypus bei Fall 4.

Krankheitsfall 5.

Herr G. H., Praest bei Emmerich, 19 Jahre, Arbeiter (Ölwerk).

Krankheitsgeschichte: Eltern und Geschwister gesund. Keine Kinderkrankheiten. Mit 5 Jahren Lungenentzündung. Keine Drüsenschwellungen in der Jugend. Mit 13 Jahren Erkrankung an Grippe mit hohem Fieber; nach etwa 3 Wochen gute Erholung. Im Februar 1926 traten Schmerzen im Leib auf. Kurze Zeit darauf schollen beide Beine an, so daß Krankenhausaufnahme erfolgte. Es war eine starke Müdigkeit vorhanden. Es bestanden dann monatelang starke Nachtschweiße, starkes Hautjucken, hohes Fieber. Nach etwa 4 Wochen war es besser, das Fieber ging ganz zurück. Keine sichtbaren Drüsenschwellungen. Der Kranke arbeitete ein halbes Jahr vor seiner Erkrankung in einer Ölkuchenfabrik bei trockener staubiger Luft. Nase und Rachen saßen oft voll Staub. Anfang Juni 1926 trat wieder eine Verschlechterung ein. Aufnahme in die Klinik am 30. 6. 1926.

Befund: Mittelgroßer, schwächlicher junger Mann in herabgesetztem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Sehr gutes Gebiß. Chronische Pharyngitis. In beiden oberen Schlüsselbeingruben einige bohnen große harte, nicht druckempfindliche Drüsen fühlbar. Mittelkräftiger, symmetrischer und etwas faßförmiger Brustkorb. Lungengrenzen an regelrechter Stelle und gut verschieblich. Vorn über dem ganzen Brustbein eine massive Dämpfung, die nach rechts bis fast in die vordere Axillarlinie reicht. Nach links reicht die Dämpfung bis zur Parasternallinie im oberen Teile. Der untere Teil der Dämpfung verläuft rechts bogenförmig und entspricht wohl der Herzgrenze. Auch über der rechten Spitze besteht eine massive Dämpfung. Über der rechten Lungenspitze bronchiale Atmung; ebenso links neben dem Brustbein. Rechts hinten, unten neben der Wirbelsäule verschärftes und verlängertes Atmen. Herztöne rein. Herz Tätigkeit regelmäßig, auf 100 Schläge in der Minute beschleunigt. Blutdruck 120/60 Hg. Leib weich und nicht druckempfindlich. Leber überragt den unteren Rippenrand um einen Querfinger. Milz nicht vergrößert. Remittierendes Fieber zwischen 37° und 38°.

Röntgenuntersuchung: Großer Tumor, der vom Mittelschatten ausgeht und halb-kreisförmig in das rechte Lungenfeld vorragt. Der linke Aortenrand ist scharf begrenzt.

Blutuntersuchung: Hb. 58%, Erythrocyten 4 800 000, Leukocyten 14 300, Färbeindex 0,6.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 1%, Segmentk. 71%, Stabk. 1%, Jugendliche 1%, Lymphocyten 26%, Monocyten 0%.

Wa.R. negativ, M.T.R. negativ, Resistenz der Erythrocyten normal; Beginn der Hämolyse bei 0,42% NaCl.

Reaktionszeit 1 Minute, 45 Sekunden. Gerinnungszeit 11 Minuten, 15 Sekunden. Im Stuhl: Bacterium Coli. 3. 7. 1926. Täglich Fieber bis 39° ohne stärkere subjektive Beschwerden. Es wird bei der bestehenden Anämie zunächst eine Behandlung mit Solarson eingeleitet. Nach Verabfolgung einer Probestrahlung soll dann eine energische Röntgenbestrahlung durchgeführt werden. Die Röntgenbestrahlung des Brustbeines mit 20% HED. wurde gut vertragen.

Blutuntersuchung: 12. 7. 1926. Hb. 68%, Erythrocyten 5 200 000, Leukocyten 13 600, Färbeindex 0,7.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 2%, Segmentk. 45%, Stabk. 12%, Jugendliche 1%, Lymphocyten 21%, Monocyten 1%, Myelocyten 18%.

Senkungsgeschwindigkeit stark beschleunigt: 90 mm.

Röntgenbestrahlungen:

16. 7. 1926.	Oberhalb der rechten Brustwarze	30%	HED.
16. 7. 1926.	„ „ linken „	30%	„
20. 7. 1926.	„ „ rechten „	50%	„
23. 7. 1926.	„ „ linken „	30%	„
27. 7. 1926.	„ „ linken „	20%	„
30. 7. 1926.	„ „ rechten Schulterblattes	40%	„

Die Temperatur ist im Anschlusse an die Bestrahlungen prompt zurückgegangen. Das Gewicht hat bereits um 2 kg zugenommen. Der Kranke fühlt sich wesentlich besser. 13. 8. 1926. Weitere Besserung unter Gewichtszunahme. Der Mediastinaltumor ist bisher nur wenig kleiner geworden. Keine Beschwerden.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 53%, Erythrocyten 4 800 000, Leukocyten 12 800, Färbeindex 0,5.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 1%, Segmentk. 71%, Stabk. 1%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 27%, Monocyten 0%.

Senkungsgeschwindigkeit stark beschleunigt: 89 mm. 18. 8. 1926. Seit 3 Wochen kein Fieber. Gewichtszunahme um 5,6 kg. 18. 10. 1926. Erneute Krankenhausaufnahme. In der Zwischenzeit war das Allgemeinbefinden gut. Weitere Gewichtszunahme um 2 kg. In den letzten Tagen zuweilen Beklemmungsgefühl auf der Brust. Keine Drüsenschwellungen am Halse. Die Röntgenaufnahme ergibt, daß der Mediastinaltumor in unveränderter Größe wieder besteht. Temperaturen bis 38°.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 70%, Erythrocyten 3 840 000, Leukocyten 13 600, Färbeindex 0,9.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 0%, Segmentkerne 56%, Stabkerne 11%, Lymphocyten 32%, Monocyten 1%.

Röntgenbestrahlungen:

23. 10. 1926.	Rechte vordere Brustseite	30%	HED.
29. 10. 1926.	„ vordere Brustseite	30%	„
3. 11. 1926.	„ Schulterblatt	30%	„
5. 11. 1926.	„ Schulterblatt	30%	„
9. 11. 1926.	„ vordere Brustseite	20%	„

Die Röntgenbestrahlungen werden gut vertragen. Es tritt auch jetzt wieder, wenn auch langsamer, eine deutliche Besserung mit Nachlassen des Fiebers und mit Gewichtszunahme auf.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 85%, Erythrocyten 3 000 000, Leukocyten 12 600, Färbeindex 1,4.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 0%, Segmentk. 67%, Stabk. 2%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 30%, Monocyten 0%.

25. 11. 1926. Gutes Allgemeinbefinden. Keine Reaktion auf 0,2 mg Alttuberkulin. Leichte Hautrötung nach Ektobineinreibung. Grundumsatz + 11%.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 80%, Erythrocyten 4 000 000, Leukocyten 5 600, Färbeindex 0,9.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 0%, Segmentk. 68%, Stabk. 1%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 30%, Monocyten 1%.

Entlassung. Der Kranke soll sich in 6 Wochen wieder vorstellen. Erneute Aufnahme in die Klinik am 17. 1. 1927. Nach der Entlassung aus der Klinik ging es dem Kranken zunächst sehr gut. Etwa nach 14 Tagen hatte er für 3 Tage lang schlechten Appetit und fühlte sich schlecht. In der übrigen Zeit ging es wieder gut. Fieber hat er nach seiner Ansicht in der Zwischenzeit nicht gehabt.

Befund: Leidlicher Allgemeinzustand. Die Dämpfung auf der vorderen Brustwand ist fast noch in derselben Größe vorhanden. Fast über der ganzen rechten Lunge leichtes Bronchialatmen. Sonst äußerlich keine Drüsenanschwellungen. Unregelmäßiges Fieber bis 39°. Bei der Röntgenaufnahme der Lungen erscheint fast das ganze rechte Ober- und Unterfeld von dem Tumor ausgefüllt.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 68%, Erythrocyten 4 760 000, Leukocyten 12 000, Färbeindex 0,7.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 1%, Segmentk. 46%, Stabk. 13%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 37%, Monocyten 3%.

Röntgenbestrahlungen:

18. 1. 1927. Rechte vordere Brust 40% HED.

21. 1. 1927. Rechtes Schulterblatt 30% HED.

25. 1. 1927. Rechte Achselhöhle 30% HED.

Auch im Anschlusse an diese 3. Bestrahlungsserie geht das Fieber prompt zurück, und das Allgemeinbefinden wird ständig besser. Der Mediastinaltumor geht auch dieses Mal nur unwesentlich zurück.

Entlassung am 11. 2. 1927.

Erneute Aufnahme in die Klinik am 1. 6. 1927. Das Allgemeinbefinden ist in dieser Zwischenzeit bis auf einige Tage ungestört gewesen. Auch der jetzige Zustand ist relativ gut. Die Röntgenaufnahme ergibt jedoch, daß der Mediastinaltumor an Ausdehnung beträchtlich zugenommen hat und fast die ganze rechte Lunge ausfüllt. Kompressionserscheinungen und wesentliche Beschwerden bestehen zur Zeit nicht.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 57%, Erythrocyten 4 420 000, Leukocyten 9 800, Färbeindex 0,6.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 2%, Segmentk. 52%, Stabk. 4%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 40%, Monocyten 2%.

Röntgenbestrahlungen:

3. 6. 1927. Rechte obere Brust 30% HED.

7. 6. 1927. Linke obere Brust 30% HED.

10. 6. 1927. Zwischen den Schulterblättern 40% HED.

Auch auf diese 4. Bestrahlungsreihe tritt wiederum eine prompte Besserung mit Nachlassen des Fiebers ein. Senkungsgeschwindigkeit immer noch beschleunigt: 90 mm.

Blutuntersuchung: 24. 6. 1927. Hb. 60%, Erythrocyten 4 500 000, Leukocyten 7 000, Färbeindex 0,66.

Blutbild: Basophile 1%, Eosinophile 8%, Segmentkerne 45%, Stabkerne 2%, Jugendliche 0%, Lymphocyten 36%, Monocyten 8%.

Der Kranke wird entlassen und soll sich in 3 Monaten wieder einfinden.

Erneute Aufnahme in die Klinik am 4. 10. 1927.

Befund: Gutes Allgemeinbefinden. Lungenbefund unverändert. Röntgenaufnahme: Die rechte Lunge ist von oben nach abwärts zu $\frac{3}{4}$ von einer diffusen gleichmäßigen Verschattung eingenommen, die am äußeren Rande scharf begrenzt ist. Unterhalb des Tumors fleckige Strangzeichnung.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 79%, Erythrocyten 4 080 000, Leukocyten 7 000.

Blutbild: Basophile 0%, Segmentk. 62%, Stabk. 5%, Lymphocyten 30%, Monocyten 3%.

Senkungsgeschwindigkeit beschleunigt: 72 mm.

Röntgenbestrahlungen:

11. 10. 1927. Rechte obere Brust 20% HED.

14. 10. 1927. Linke obere Brust 30% HED.

18. 10. 1927. Rechtes Schulterblatt 30% HED.

Vorübergehend anscheinend im Anschlusse an eine Höhensonnenbestrahlung für etwa 8 Tage Fieber, sonst auch nach dieser Röntgenbestrahlung wesentliche Besserung. Entlassung am 4. 11. 1927. Erneute Aufnahme am 5. 1. 1928. Der klinische Befund ist unverändert. Der Kranke befindet sich relativ gut und konnte leichte Arbeiten verrichten. Röntgenaufnahme: Die ganze rechte Lunge ist bis auf einen 2—3 Querfinger breiten äußeren Rand von einem großen massiven Tumor ausgefüllt.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 82%, Erythrocyten 3 460 000, Leukocyten 16 200.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 0%, Segmentk. 20%, Stabk. 10%, Jugendliche 11%, Lymphocyten 34%, Monocyten 25%.

Senkungsgeschwindigkeit beschleunigt: 45 mm.

Röntgenbestrahlungen:

7. 1. 1928. Milz seitlich 10% HED.

24. 1. 1928. Rechte obere Brust 60% HED.

27. 1. 1928. Linke obere Brust 60% HED.

Auf diese Bestrahlungsserie tritt ebenfalls unter Rückgang des Fiebers eine entschiedene Besserung ein.

Blutuntersuchung: 25. 1. 1928. Hb. 75%, Erythrocyten 3 600 000, Leukocyten 18 800.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 3%, Segmentk. 24%, Stabk. 31%, Jugendliche 8%, Lymphocyten 16%, Monocyten 18%.

Senkungsgeschwindigkeit beschleunigt: 65 mm.

7. 2. 1928. Der Kranke fühlt sich wohl und steht noch in Behandlung. Es sollen noch die retroperitonealen Drüsen bestrahlt werden, aber erst dann, wenn das Blut sich erholt hat.

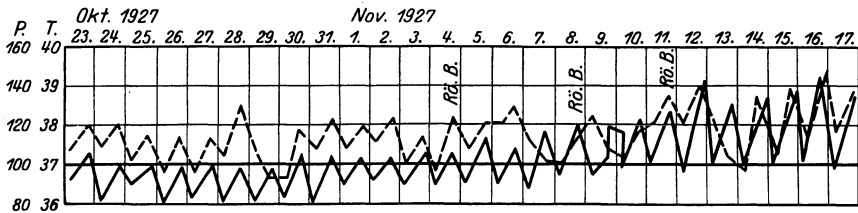


Abb. 7. Fiebertypus bei Fall 6.

Krankheitsfall 8.

Herr J. S., Remblinghausen bei Meschede, 20 Jahre, Schneider.

Krankheitsgeschichte: Die Mutter ist lungenkrank. 7 gesunde Geschwister. Über Kinderkrankheiten keine Angaben. Im Alter von 17 Jahren Erkrankung an Diphtherie. Vor 2 Jahren Lungenkatarrh und doppelseitige Lungenentzündung. Sonst keine ernstern Erkrankungen. Schon 5 Jahre vor der Aufnahme in die Klinik bemerkte der Kranke mehrere haselnußgroße Drüsen an beiden Halsseiten, die keine Beschwerden machten. Auch das Allgemeinbefinden war nicht beeinträchtigt. Die Drüsen waren manchmal stärker und manchmal weniger stark geschwollen und zuweilen auf Druck etwas empfindlich. Schon vor etwa 3 Jahren schwellen die Drüsen in den Achselhöhlen bis zu Hühnereigröße an; diese Schwellung ging jedoch von selbst wieder zurück. Keine ärztliche Behandlung. Erst als vor 1½ Jahren eine Drüse oberhalb des Brustbeins auftrat, suchte der Kranke den Arzt auf. Diese Drüse sowohl wie eine weitere an der rechten Brust schwellen beträchtlich an und erreichten Gänseeigröße. Auch jetzt gingen beide Drüsen-schwellungen ohne besondere Behandlung völlig zurück. Seit 8 Tagen wieder eine kleine Drüse am Nacken fühlbar. Seit 14 Tagen sind nun starke ziehende Schmerzen in der Magengegend aufgetreten, die auch zum Rücken ziehen. Die Schmerzen bestehen dauernd und abends besonders stark. Jetzt bestehen auch Schmerzen beim Schlucken. Seit 2 Jahren Ausschlag nur an dem Genitale, der sich dann über den ganzen Körper ausbreitete. Seit Herbst vorigen Jahres Gewichtsabnahme um 9 kg. Nachtschweiß. Aufnahme in die Klinik am 24. 3. 1926.

Befund: Mittelgroßer, mittelkräftig gebauter Mann in schlechtem Ernährungszustand. Sehr blasse Hautfarbe. Schleimhäute wenig durchblutet. Keine Ödeme. Augen- und

Gesichtsmuskulatur regelrecht innerviert. Hals, Rachen und Tonsillen o. B. Gebiß o. B. Zu beiden Seiten des Halses besonders an der linken Seite bestehen große Drüsenpakete; die Drüsen sind gegeneinander verschieblich, nicht druckschmerzhaft und von Hühnereigröße. Auch im Nacken mehrere haselnußgroße Drüsen. Schilddrüse nicht vergrößert. Am oberen Rande des Brustbeines und zwar zur rechten Seite hin ein fester Drüsenknoten von Gänse-eigröße. Links neben dem oberen Brustbein eine haselnußgroße Drüse fühlbar. Auch im oberen Teile der rechten Brust und in beiden Achselhöhlen einzelne kleinere Drüsen. Brustkorb wenig gewölbt, Atmung unausgiebig. Lungengrenzen an regelrechter Stelle aber nur mäßig verschieblich. Über der linken Lungenspitze rauhe Atmung, sonst Atmung überall rein und bläschenförmig. Herzdämpfung nicht verbreitert. Herztöne rein. Herz-tätigkeit regelmäßig, nicht beschleunigt. Blutdruck 114/60 Hg. Leib weich und gut ein-drückbar; es besteht jedoch eine Druckempfindlichkeit der ganzen rechten oberen Bauch-gegend. Links neben dem Nabel ist in der Tiefe eine kleine derbe Geschwulst fühlbar, Mesen-terialdrüse? Leber und Milz nicht vergrößert. Von seiten des Nervensystems keine Ab-weichungen. Urin: Eiweiß, Zucker, Urobilin negativ, Urobilinogen nicht vermehrt. Tem-peratur um 37°.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 64%, Erythrocyten 4 360 000, Leukocyten 14 200, Färbeindex 0,8.

Blutbild: Basophile 1%, Eosinophile 2%, Segmentk. 65%, Stabk. 6%, Lympho-cyten 21%, Monocyten 5%.

Wa.R. negativ, M.T.R. negativ, Senkungsgeschwindigkeit beschleunigt: 53 mm, Wasser-ausscheidung regelrecht.

Röntgenaufnahme: Lungen relativ gut lufthaltig, Zwerchfell relativ hochstehend. Im Mittelraum und zwar hinter dem oberen Teile des Brustbeines ein etwa 2 faustgroßer scharf und rundlich begrenzter Mediastinaltumor.

Röntgenbestrahlungen:

29. 3. 1927.	Linker Unterkieferwinkel	30%	HED.
1. 4. 1927.	Rechte Achselhöhle	30%	„
5. 4. 1927.	Rechter Unterkieferwinkel	30%	„
8. 4. 1927.	Linke Bauchseite	30%	„
12. 4. 1927.	Oberes Brustbein	30%	„

19. 4. 1927. An beiden Unterschenkeln ist ein Ödem eingetreten, wahrscheinlich bedingt durch Schwellungen der Drüsen in der Leiste und in der Bauchhöhle. Zu gleicher Zeit bestehen an den unteren Extremitäten Petechien. Nach Röntgenbestrahlung der Drüsen in der rechten Leiste gehen die Ödeme zurück. Auch die Petechien gehen in den nächsten Tagen zurück.

Blutuntersuchung: Am 27. 4. 1927. Hb. 52%, Erythrocyten 3 520 000, Leuko-cyten 6 333, Färbeindex 0,7.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 0%, Segmentk. 64%, Stabk. 4%, Lympho-cyten 27%, Monocyten 5%.

30. 4. 1927. Nach einer Röntgenbestrahlung der rechten Oberbauchgegend treten Erbrechen und Durchfälle auf. 10. 5. 1927. Röntgenbestrahlung oberes Brustbein 30% HED. 13. 5. 1927. Bisher nur ein mäßiger Rückgang der Drüenschwellungen. Entlassung. Wiederaufnahme in die Klinik am 29. 9. 1927. Befund fast derselbe wie bei der ersten Aufnahme im März dieses Jahres. Im Urin Eiweiß nachweisbar; das Sediment enthält Erythrocyten sowie hyaline und granulierten Zylinder. Es besteht jetzt intermittierendes Fieber zwischen 37° und 39°. Die tägliche Wasserausscheidung ist gut. 4. 5. 1928. Sogleich im Anschlusse an die letzte Bestrahlung der rechten Oberbauchgegend mit 30% HED. treten Durchfälle auf, die 5 Tage anhalten. Keine Temperaturerhöhung. 13. 5. 1928. Ent-lassung bei gutem Allgemeinbefinden. Wiederaufnahme in die Klinik am 23. 9. 1928. Der Kranke war bereits zu Juli wieder bestellt, kommt aber erst jetzt zur erneuten Röntgen-behandlung. Blaßgelbe Gesichtsfarbe. An der rechten Halsseite einige walnußgroße Drüsen fühlbar. An der linken Halsseite zahlreiche Lymphdrüsen-schwellungen, die zusammen eine fast kindskopfgroße Geschwulst bilden. In beiden Achselhöhlen haselnußgroße Drüsen fühlbar. An der rechten Brustseite über der Brustwarze vergrößerte Drüsen fühlbar, die zusammen eine faustgroße Geschwulst bilden. Im Leib zur Zeit keine Drüsen fühlbar. Im Urin Eiweiß nachweisbar. Im Sediment einzelne hyaline und granulierten Zylinder, sowie Erythrocyten. Blutbild siehe Kurve.

Röntgenuntersuchung: Rechtes Zwerchfell seitlich unten verwachsen. Linkes Zwerchfell frei. Hinter der oberen Hälfte des Brustbeines hervortretend in etwa 2 Faustgröße rundlich begrenzte Tumormassen. Aortenknopf springt seitlich vor. Retrokardialraum fast völlig ausgefüllt. In der Folgezeit remittierendes Rückfallfieber. Röntgenbestrahlung ohne wesentlichen Erfolg. Chronische Pharyngitis. Im Auswurf auch nach Anreicherung keine Tuberkelbacillen. Grundumsatz $+11,7\%$. Zusammenstellung der ausführlichen Blutuntersuchung am Schlusse.

23. 12. 1928 Entlassung ohne wesentliche Besserung.

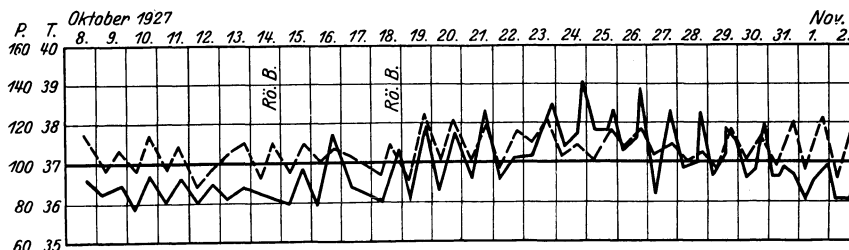


Abb. 8. Fiebertypus bei Fall 8.

Krankheitsfall 11.

Herr G. G., Osnabrück, 25 Jahre, Diplom-Ingenieur.

Krankheitsgeschichte: Außer Masern keine Kinderkrankheiten. In der Schulzeit mehrfach Kuren im Solbad Rothenfelde. Im Herbst 1914 für einige Tage Ikterus ohne Komplikationen. Im Frühjahr 1924 ärztliche Behandlung wegen Mundfäule, die der behandelnde Arzt auf Genuß von Milch zurückführte; Temperaturen bis 39° . Juli 1925 Gonorrhöe. Im Herbst 1927 traten heftige Schmerzen im Gesäß und in den Oberschenkeln auf, die nach einigen Wochen zurückgingen. Dafür stellte sich jetzt Hautjucken am ganzen Körper ein. Das Allgemeinbefinden bis zum März 1927 war dann sehr gut. Anfang dieses Monats zog sich der Kranke beim Arbeiten im Laboratorium eine Verletzung am Mittelfinger der rechten Hand zu (Eisensplitter). Es entstand eine Infektion an dem Finger, die bis zur Ausheilung am 18. 3. zwei Incisionen erforderlich machte. Schon wenige Tage darnach spürte der Kranke starke Schmerzen an der linken Halsseite, wo sich nach einigen weiteren Tagen eine Drüenschwellung zeigte, die schon bald Apfelgröße erreichte. Ärztliche Behandlung bei Prof. Sternberg, Prof. Leschke und Prof. Halberstädter; letzterer stellte auf Grund der vorgenommenen histologischen Untersuchung einer exstirpierten Drüse die Diagnose Lymphogranulom. Die jetzt bereits auf beiden Halsseiten bestehenden Drüsen wurden erfolgreich mit Röntgen- und Radiumbestrahlungen behandelt. In der Zwischenzeit Behandlung mit Arsacetin. Im Mai 1927 erneute Röntgenbestrahlung in Berlin. Aufnahme in die medizinische Klinik am 19. 7. 1927.

Befund: Klagen über Schmerzen in den Beinen. Über Hautjucken sowie über abendliche Temperaturerhöhungen. Mittelgroßer, mittelkräftig gebauter Mann in herabgesetztem Ernährungszustand. Auffallend blaßgelbe Gesichtsfarbe. Sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Auf dem Rücken zwischen den Schulterblättern ist die Haut leicht bräunlich gefärbt; kein Exanthem. Haut im ganzen trocken, an den Beinen einige Kratzeffekte. An beiden Halsseiten kleine kirschkerne große Drüsen von sehr harter Konsistenz fühlbar, die sich gegen die Unterlage und gegen die Haut gut verschieben lassen. In der rechten Achselhöhle zwei etwa kirschgroße, in der linken Achselhöhle eine bohnen große Drüse. Auch diese Drüsen sind gut verschieblich und nicht schmerzhaft. Die Haut in dieser Gegend ist nicht gerötet. Nervenaustrittsstellen frei. Die Sklera zeigt eine leichte aber deutliche blaßgelbe Farbe. Mundhöhle o. B. Rachenring o. B. Brustkorb wenig kräftig, symmetrisch, dehnt sich bei der Atmung gleichmäßig und ausreichend aus. Auf den Lungen auscultatorisch und perkutorisch kein Befund. Herz innerhalb der regelrechten Grenzen. Herztöne rein. Herztätigkeit regelmäßig, nicht beschleunigt. Blutdruck 120/80 Hg. Leber nicht vergrößert. Gallenblasengegend frei; dort auch keine Resistenz fühlbar. Die Milz reicht perkutorisch bis zum unteren Rippenbogen. Keine Leistendrüsen fühlbar. Von seiten

des Nervensystems keine Abweichungen. Temperatur abends bis 37,8° ansteigend. Urin: Eiweiß, Zucker, Urobilin, Diazo negativ, Urobilinogen nicht vermehrt, Sediment o. B.

Blutuntersuchung:

	19. 7. 1927	25. 3. 1927
Hämoglobin	48%	73%
Erythrocyten	4 000 000	4 200 000
Leukocyten	11 000	15 300

Blutbild:

Basophile	0%	0%
Eosinophile	0%	0%
Segmentk.	64%	80%
Stabk.	17%	1%
Jugendliche	0%	0%
Lymphocyten	18%	15%
Monocyten	1%	4%

Wa.R. negativ. M.T.R. negativ.

Röntgenbestrahlungen:

15. 7. 1927. Rechte Achselhöhle	30%	HED.
19. 7. 1927. Linke obere Schlüsselbeingrube	40%	HED.
22. 7. 1927. Rechte obere Schlüsselbeingrube	30%	HED.

Die Bestrahlungen werden gut vertragen, und der Kranke wird zur weiteren ambulanten Behandlung entlassen. 13. 8. 1927. Die Drüsenschwellungen sind zurückgegangen; das Allgemeinbefinden ist leidlich. Temperaturen treten hin und wieder abends noch auf.

Röntgenbestrahlungen:

13. 9. 1927. Rechtes Schlüsselbein	30%	HED.
20. 9. 1927. Linkes Schlüsselbein	30%	„
10. 10. 1927. Rechte Achselhöhle	30%	„
11. 10. 1927. Rechte Leiste	30%	„
25. 10. 1927. Linke Leiste	30%	„

Nach den Bestrahlungen ist das Allgemeinbefinden wieder besser. In der Folgezeit ist das Befinden nach Mitteilung des Kranken jedoch sehr wechselnd. Fieberperioden wechseln mit fieberfreien Zeiten ab. In der weiteren Zeit kann der Kranke wegen seines wechselnden Befindens nur unregelmäßig zu den Bestrahlungen kommen.

Röntgenbestrahlungen:

4. 11. 1927. Lebergegend	30%	HED.
11. 11. 1927. Linke Halsseite	30%	„
18. 11. 1927. Rechter Unterschenkel	30%	„
2. 11. 1927. Rechtes Schulterblatt	30%	„
21. 11. 1927. Linkes Schulterblatt	30%	„
2. 12. 1927. Oberhalb des rechten Schulterblattes	30%	„
16. 12. 1927. Oberhalb des linken Schulterblattes	30%	„
30. 12. 1927. Milz seitlich	30%	„

Trotz der angewandten kleinen Dosen tritt nach den Bestrahlungen mehrfach unangenehmes Katergefühl auf. Das Allgemeinbefinden des Kranken wird ständig schlechter. Zunehmende Kachexie, die Temperatur steigt abends bis zu 39° an. Es wird deshalb von eingreifenden Bestrahlungen abgesehen. Behandlung mit Eisentropon und Leberspeisen. Der Kranke klagt vor allem über ziehende Schmerzen in den Weichen und in den Beinen. Das schon sonst schlechte Allgemeinbefinden wird jetzt noch vor allem durch Jucken und Schwitzen gestört. An beiden Halsseiten wieder zunehmende Drüsenschwellung. 19. 1. 1928. Aufnahme in die Klinik. Schlechter Allgemeinzustand. Abmagerung, haselnußgroße bis walnußgroße Drüsenschwellung an beiden Halsseiten.

Blutuntersuchung: 19. 1. 1928. Hb. 42%, Erythrocyten 2 160 000, Leukocyten 12 400, Färbeindex 1,0.

Blutbild: Basophile 0%, Eosinophile 1%, Segmentk. 73%, Stabk. 14%, Lymphocyten 12%, Monocyten 0%, Trombocyten 56 000.

Blutzucker 142 mg⁰/₀, Blutkultur steril. Harnsäure im Urin 26,24 mg⁰/₀. Purinbasen 3,36 mg⁰/₀.

Röntgenbestrahlungen:

13. I. 1928. Linke Leiste 30⁰/₀ HED.

Nach Mitteilung des Kranken vom 30. I. 1928 ist ein Furunkel an der Nasenwurzel entstanden, weshalb er nicht zur Bestrahlung kommen kann.

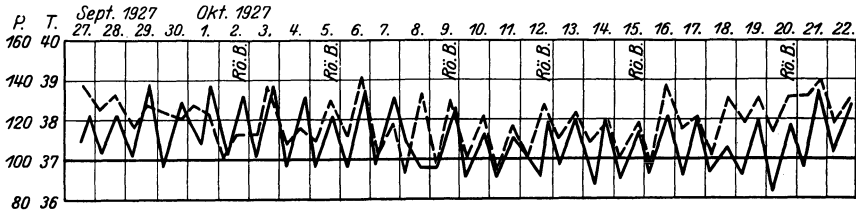


Abb. 9. Fiebertypus bei Fall 11.

III. Eigene Untersuchungen.

1. Blutuntersuchungen.

In der Literatur sind bisher wenig Erfahrungen über die Wertung und Deutung der sonst gebräuchlichen Laboratoriumsuntersuchungen bei der Lymphogranulomatose niedergelegt. Die wenigen vorhandenen erstrecken sich immer nur auf einige Krankheitsfälle und verlieren so an Wert. Bis auf die histologische Untersuchung und das Blutbild im Zusammenhang mit dem klinischen Befunde sind aus dem bisher Vorliegendem nicht einmal Anhaltspunkte zu erheben, in welcher Richtung sich weitere derartige Untersuchungen bewegen sollen.

Unter diesen Umständen ist es bei dem vieldeutigen Krankheitsbilde und dem wechselvollen Verlauf der Erkrankung schwierig, auf Grund unserer Erfahrung einen Fortschritt zu bringen, zumal sich im Laufe der Erkrankung grundlegende Änderungen im Organismus zu vollziehen scheinen. Solche Untersuchungsmethoden sind jetzt dringend erforderlich und zwar aus zwei wichtigen Gründen: 1. um die Frühdiagnose stellen zu können und 2. um den jeweilig, besonders für die Röntgentherapie wichtigen Reaktionszustand des Organismus zu erkennen.

Bei dem bisherigen Fehlen der Laboratoriumsergebnissen blieb nach den oben angeführten Gründen, nichts anderes übrig, als möglichst zahlreiche Untersuchungen in jeder Richtung vorzunehmen, die, wenn sie nicht zu einem Ziele führen, doch die Grundlage für spätere Untersuchungen bilden können.

Es liegt in der Natur dieser Ergebnisse, daß infolge der Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden und ihrer Beziehung zu zahlreichen therapeutischen Disziplinen der Medizin die Übersichtlichkeit leidet, und daß bei manchen Untersuchungen aus Raumangel auf eingehende Ausführungen verzichtet werden muß.

Im folgenden sei zunächst über die Ergebnisse unserer Untersuchungen — Blutuntersuchungen, bakteriologischen und serologischen Untersuchungen, experimentelle und Tierversuche — berichtet.

Eine eingehende zusammenfassende kritische Stellungnahme mit praktischer Schlußfolgerung aus den klinischen Untersuchungen soll am Schlusse erfolgen.

Eine gewisse Bedeutung für die Diagnose der Lymphogranulomatose hat die Blutuntersuchung erhalten, wenn der Befund auch nur im Zusammenhange mit dem klinischen Befunde verwertbar ist. Die Eosinophilie ist zweifellos lange Zeit überschätzt worden.

Die Änderung des Blutbildes im Laufe der Erkrankung ist noch nicht eindeutig zu erklären. Ich habe deswegen hier in der Klinik besonders ausführliche zuweilen fast tägliche Untersuchungen über Wochen und Monate durchgeführt.

Bereits eingangs ist auf das Verhalten des roten und weißen Blutbildes hingewiesen. Hier sei nochmals auf eine Übersicht über eine fortlaufende Blutuntersuchung von einem Kranken (Fall 8) hingewiesen, der 5mal auf Röntgenbestrahlung mit einer sichtlichen Besserung reagierte. Neben Angaben über den Eiweißgehalt des Bluteserums (refraktometrisch) ist auch die Tagestemperatur angeführt. Es wurde bei dem Kranken eine Knochen- und Milzbestrahlung mit kleinen Dosen durchgeführt. Neben dem allerdings unregelmäßigen Ansteigen des Hämoglobingehaltes unter der Behandlung ist ein Ansteigen der Leukocyten

Krankheits-

Datum	22. 9. 27.	24. 9.	26. 9.	27. 9.	28. 9.
Rotes Blutbild					
Erythrocytenzahl . . .	2 260 000	3 570 000	3 360 000	3 560 000	2 260 000
Hämoglobin	1,02	0,79	0,80	0,79	0,53
Färbeindex	45 ⁰ / ₀	55 ⁰ / ₀	55 ⁰ / ₀	55 ⁰ / ₀	48 ⁰ / ₀
Weißes Blutbild					
Leukocytenzahl	11 800	10 600	12 000	15 800	17 000
Basophile	1 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀
Eosinophile	1 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀
Myelocyten	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	3 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀
Jugendliche	4 ⁰ / ₀	2 ⁰ / ₀	1 ⁰ / ₀	4 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀
Stabk.	6 ⁰ / ₀	7 ⁰ / ₀	20 ⁰ / ₀	12 ⁰ / ₀	16 ⁰ / ₀
Segmentk.	75 ⁰ / ₀	71 ⁰ / ₀	63 ⁰ / ₀	76 ⁰ / ₀	61 ⁰ / ₀
Lymphocyten	10 ⁰ / ₀	10 ⁰ / ₀	8 ⁰ / ₀	2 ⁰ / ₀	12 ⁰ / ₀
Monocyten	3 ⁰ / ₀	10 ⁰ / ₀	5 ⁰ / ₀	6 ⁰ / ₀	6 ⁰ / ₀
Eiweißgehalt refr. . .	6,45	7,74	6,82	9,68	8,67
Röntgenbestrahlung in Prozent	20 ⁰ / ₀ o. Brustbein			20 ⁰ / ₀ o. Brustbein	
Temperatur mittags . .	37,5	37,0	37,4	37,0	37,0
Temperatur abends . .	38,4	38,6	38,8	38,6	38,0

Datum	7. 10.	8. 10.	10. 10.	12. 10.	15. 10.
Rotes Blutbild					
Erythrocytenzahl . . .	3 600 000	3 200 000	3 250 000	4 110 000	3 640 000
Hämoglobin	62 ⁰ / ₀	66 ⁰ / ₀	50 ⁰ / ₀	62 ⁰ / ₀	58 ⁰ / ₀
Färbeindex	0,85	1,03	0,76	0,74	0,80
Weißes Blutbild					
Leukocytenzahl	13 400	13 800	9200	10 200	7800
Basophile	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀

parallel mit dem Fieber festzustellen. Als das Fieber am 19. 10. absinkt, ist auch ein Zurückgehen der Leukocytenzahl auf Werte unter 10 000 zu beobachten. Mit Ansteigen des Fiebers am 5. 11. traten auch wieder höhere Leukocytenwerte auf. Auffällig ist jedoch auch hier, daß der Abfall der Lymphocyten nicht dem Absinken der Leukocyten parallel geht. Während Anfangswerte von 3—10% fast konstant waren, tritt mit Abfall des Fiebers und Absinken der Gesamt-leukocyten eine Zunahme der Lymphocyten bis zu 29% auf. Anscheinend im Anschlusse an die Bestrahlung stellt sich eine kräftige Regeneration der Leukocyten ein, worauf die Linksverschiebung mit Vermehrung der stabkernigen und jugendlichen Leukocyten hinweist. Am 26. 9. und 29. 9. waren sogar 20% stabkernige Leukocyten vorhanden. Unverkennbar ist auch hier bei der fortlaufenden Blutuntersuchung, daß die Tendenz besteht, die Eigenart des Blutbildes zu wahren. Die Hämoglobinbestimmungen wurden jedesmal morgens um 9 Uhr nüchtern vorgenommen, ebenso die Blutentnahmen für die Eiweißbestimmung. Die nicht seltenen Störungen des Wasserhaushaltes im floriden Stadium der Erkrankung scheinen jedoch den Wert des Hämoglobins für die

fall 8.

29. 9.	30. 9.	1. 10.	3. 10.	4. 10.	5. 10.	6. 10.
2 200 000	2 450 000	2 940 000	4 840 000	3 270 000	3 270 000	3 100 000
—	0,6	0,7	0,65	0,7	0,74	0,9
45%	48%	42%	54%	45%	55%	56%
11 800	15 800	15 600	14 800	12 000	11 200	12 600
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%
0%	0%	0%	0%	2%	2%	0%
8%	3%	3%	5%	6%	4%	1%
20%	7%	5%	10%	4%	5%	11%
59%	80%	81%	77%	77%	78%	73%
7%	4%	8%	3%	4%	3%	7%
6%	6%	2%	5%	6%	7%	5%
6,77	7,51	0,14	8,26	7,70	7,53	6,84
36,9	30% rechter Unterschenkel		37,0	30% link. Unterschenkel		36,9
38,6	36,9	36,9	38,2	36,6	36,8	38,9
	38,0	38,8		37,8	38,9	38,9

19. 10.	21. 10.	22. 10.	26. 10.	5. 11.	21. 11.	22. 11.
3 320 000	3 350 000	3 140 000	3 200 000	3 060 000	3 950 000	4 320 000
50%	56%	52%	54%	68%	58%	59%
5600	6200	4200	8200	14 800	13 600	11 500
0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%

Therapiekontrolle zu beeinträchtigen. In der refraktometrischen Eiweißbestimmung im Blutserum sahen wir keine Unterstützung.

Eine gewisse Bedeutung für die Diagnose scheint nach den Erfahrungen an unseren Kranken der Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten zuzukommen. Die Werte — Mittelwert nach einer Stunde in mm von Katz-Westergren — waren durchweg auffallend hoch, und betrogen zumeist etwa 80 mm. Auch wenn nur geringes Fieber vorhanden war und der klinische Gesamteindruck gut war, trafen wir hohe Werte an, wie sie nach den klinischen Erscheinungen in dieser Höhe nicht zu erwarten waren. Bei einer Anzahl der Kranken waren stärkere lokale Einschmelzungen zur Zeit dieser Untersuchung klinisch nicht wahrnehmbar. Soweit bekannt, sind bei den gewöhnlichen tuberkulösen Lymphdrüsenerkrankungen, die bei der Differentialdiagnose zuerst in Betracht kommen, die Werte der Senkungsgeschwindigkeit relativ niedriger. Auch bei carcinomatösen Erkrankungen finden sich wenigstens im Anfange und bei manchen Formen relativ niedrige Werte für die Senkungsgeschwindigkeit. Die auffällig hohen Werte bei der Lymphogranulomatose — anscheinend weniger abhängig von der Stärke der grobklinischen Erscheinungen — sind für die Differentialdiagnose beachtenswert.

Gleichzeitig ergibt sich aber auch aus diesem mehr gleichmäßigen Verhalten bei unseren Kranken, daß der Wert der Senkungsgeschwindigkeit für die Prognose und Therapiekontrolle sehr gering ist. Vielleicht lassen sich durch eine Verfeinerung der Methode brauchbarere Ergebnisse erzielen.

Reststickstoffbestimmungen und Harnsäurebestimmungen im Blut und im Urin wurden bei einzelnen Kranken durchgeführt. Bei Fall 4 fand sich eine Erhöhung des Reststickstoffes auf 55 mg⁰/₀, bei anderen Kranken fanden sich regelmäßige Werte. Auch aus den bisher vorliegenden Bestimmungen der Harnsäure, des Serumeiweißes, der Albumine und Globuline im Blutserum lassen sich keine Schlüsse ziehen. Die refraktometrische Eiweißbestimmung im Blutserum wurde bei einem Kranken (Fall 8) 8 Wochen lang fast täglich durchgeführt, eine praktische Brauchbarkeit für die Therapiekontrolle ließ sich nicht feststellen.

Bei der Hälfte der Kranken wurden auch mehrfach einzelne Blutzuckerbestimmungen morgens nüchtern angestellt. Es fanden sich fast stets regelrechte Werte, nur in Fall 11 bestand vorübergehend eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf 142 mg⁰/₀. Im Urin war bei keinem der Kranken Zucker nachweisbar. Bei Fall 1 wurde eine Reihe von Blutzuckerbestimmungen bei einer Röntgenbestrahlung der Milz durchgeführt.

Fall 1. Blutzuckerbestimmungen:

1. Nüchtern, Milzbestrahlung mit 30 ⁰ / ₀ HED.	136 mg ⁰ / ₀
2. Nach 20 Minuten	128 „
3. „ 30 „	136 „
4. „ 40 „	100 „
5. „ 60 „	132 „
6. „ 80 „	130 „
7. „ 100 „	128 „
8. „ 120 „	122 „

Eine auffallend niedrige Thrombocytenzahl nämlich 56 000 im ccm fand sich bei Fall 11. Die Blutgerinnungszeit war bei allen Kranken regelrecht.

Bezüglich des Eiweißstoffwechsels hat sich die Senkungsgeschwindigkeit auf vielen Gebiete als wertvolle Unterstützung erwiesen. Bei unseren Lymphogranulomkranken waren die Ergebnisse nicht so befriedigend, die Werte entsprachen nicht dem klinischen Krankheitsbilde. Auch die wochenlang fortgesetzten refraktometrischen Eiweißbestimmungen im Blutserum entsprachen nicht den Erwartungen (s. Tab. S. 458). Ebenso wenig war die durchgeführte Bestimmung des Reststickstoffes zu verwerten. Auch diese Werte entsprachen durchaus nicht der Schwere des Krankheitsbildes.

Den exakten Bestimmungen des Eiweißstoffwechsels durch Bestimmung des Stickstoffhaushaltes bieten sich bei den Schwerkranken große Schwierigkeiten und es erscheint kaum möglich hier eindeutige Werte zu erhalten. Die Durchführung der eintönigen Kost, der oft völlige Appetitmangel und vor allem die schwer kontrollierbaren N-Ausscheidungen durch die starken Schweiß gestatten uns bei den Kranken nicht, verwertbare Ergebnisse zu erhalten.

2. Bakteriologische und serologische Untersuchungen.

Die bei unseren Kranken vorgenommenen bakteriologischen Untersuchungen des Rachens ergaben kulturell die gewöhnlichen Eiterkeime. In Fall 5 fanden sich auch Pneumokokken mit schwacher Hämolyse. Tuberkelbacillen und Muchsche Granula konnten in keinem Falle nachgewiesen werden.

Die Blutkultur im fieberhaften Stadium bei Fall 1, 2, 3, 4, 5, 8 und 11 war negativ. Bei Fall 6 fand sich in der Blutkultur *Staphylococcus albus*. Bei dieser Patientin wurde auch in dem Inhalte eines Pemphigusbläschens nach Punktion kulturell *Staphylococcus albus* nachgewiesen; letzterer Befund soll, da es sich um einen Einzelfall handelt, mit aller Kritik aufgenommen werden. Auffallenderweise fanden sich auch in dem Punktat einer weichen Halsdrüse von derselben Patientin *Staphylokokken*. Auch in dem Rachenausstrich ließen sich *Staphylokokken* nachweisen. Ferner fanden sich in dem Drüsenpunktat zahlreiche eosinophile Zellen. Im Blute bestand eine hochgradige Eosinophilie (25%). Die Drüsenpunktion bei Fall 1, 4, 5 und 8 blieb bakteriologisch negativ.

Untersuchungen von exstirpierten Drüsen nach dem Hohnschen Verfahren auf Tuberkelbacillen bei Fall 6 und 8 waren negativ.

Im Auswurf ließen sich bei keinem der Kranken auch nach Anreicherung Tuberkelbacillen nachweisen.

Muchsche Granula bei der modifizierten Gramfärbung konnten weder bei Fall 6 noch bei Fall 8 nachgewiesen werden. Es sei hierbei daran erinnert, daß sich die Sternbergschen Riesenzellen durch außerordentlichen Chromatinreichtum auszeichnen. Eine Anordnung in Reihen, auf die besonders von Fraenkel Wert gelegt wird, konnte jedoch nicht festgestellt werden. Ähnliche Granula konnten wir auch bei einem anderen Kranken (Tuberkulose) in einem Pleurapunktat nachweisen. Es handelte sich hier um einen kräftigen Mann, der seit 2 Jahren an Rippenfellentzündung erkrankt war. Es bestand seit dieser Zeit ein Pyo-Pneumothorax; im ganzen wurden 16 l entleert. An den Lungen waren klinisch keine krankhaften Veränderungen nachweisbar. Das Punktat war stark getrübt und bestand aus Detritus und einzelnen Lymphocyten, die zum großen Teil in Zerfall begriffen waren. Daneben fanden sich

bei Chromatinfärbung zahlreiche rundliche stark gefärbte und stark begrenzte Gebilde, etwa doppelt so groß wie Staphylokokken, welche vorher nicht erkennbar waren.

Was die Frage nach einem spezifischen Erreger anbetrifft, so boten unsere Krankheitsfälle zu solchen Untersuchungen wenig Gelegenheit. Drüsenexstirpationen wurden nur bei einzelnen Kranken vorgenommen und von anderen aus Furcht vor einem stärkeren Wachstum abgelehnt. Wir haben deswegen in letzter Zeit unser Augenmerk auf die gewöhnlichen Eiterkeime gelenkt, welche im Rachen vorkamen. Die Frage der ätiologischen Bedeutung dieser gewöhnlichen Bakterien ist durch die Erwägungen, ob Tuberkelbacillen oder die Muchschen Granula die Erreger sind, lange Zeit in den Hintergrund gedrängt worden. In der Literatur finden sich aber auch jetzt noch neben Berichten über vermutliche spezifische Erreger auch Angaben, daß vielleicht die gewöhnlichen Bakterien unter besonderen Umständen die eigenartigen Krankheitserscheinungen der Lymphogranulomatose hervorrufen können. Es sei hier an die Frage der Scharlach-Ätiologie erinnert; neben dem unbekanntem spezifischen Erreger spielen hier zweifellos die Streptokokken bei der Erkrankung eine Rolle. Heuck fand im Anfangsstadium der Lymphogranulomatose mit ziemlicher Regelmäßigkeit diplokokkenartige Gebilde, die dem *Diplococcus lanceolatus* ähnlich waren. Diphtherieähnliche Bakterien sind von Ernestine de Negri, C. Miremet, Bunting, Yates, Verploegh, Kehrer u. a. als Erreger angesprochen worden. Weiter wurde in einzelnen Fällen aus dem Gewebe oder aus dem Blute Bakterium *Coli* gezüchtet (Gabbi, Barbazzi, Assmann, v. Notthaft).

Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken wurden von Raux, Lamois, Verdelli, Borst, Groß, Klein, Majocchi, Picchini, Warnecke, Fischer, Delbet u. a. nachgewiesen. Der *Bacillus subtilis* wurde von Ferrucini, der *Proteus vulgaris* wurde von Longcope als Erreger angesprochen. Eine Erklärung für die einheitliche Gewebsreaktion auf diese verschiedensten Keime fehlt vorläufig noch. Benda nahm eine unspezifische Gewebsreaktion an.

Bei der Unsicherheit der Bedeutung der Muchschen Granula bei der Lymphogranulomatose dürften Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften der gewöhnlichen Eiterkeime und auch über das Verhalten des Blutes der Kranken gegenüber diesen Bakterien angebracht sein, wie solche Untersuchungen z. B. in ausgedehntem Maße an Streptokokken bei Scharlacherkrankungen durchgeführt sind (Bürgers, Wohlfeil). Auf Grund des Befundes bei einer Kranken, bei welcher im Rachenabstrich, in der Blutkultur, im Inhalt eines Pemphigusbläschens und im Drüsenpunktat kulturell *Staphylococcus albus* nachgewiesen wurde, ist bei den späteren Krankheitsfällen auf die Mundflora geachtet worden und versucht, die Staphylokokken hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften zu unterscheiden. Die Einteilung dieser Keime in *Staphylococcus albus*, *aureus* und *citreus* bedeutet nur eine grobe Unterscheidung nach der Farbstoffbildung, ohne daß damit etwas über die Virulenz ausgesagt ist. Hinsichtlich der Virulenz finden sich große Unterschiede in der Ferment- und Giftbildung. Groß empfiehlt auf Grund einer größeren Zahl von Versuchen bei pyogenen aus chirurgischen Staphylomykosen herausgezüchteten Stämmen sowie bei saprophytischen Hautstaphylokokken als brauchbare Virulenzprüfungsmethoden von den Fermentreaktionen die Plasmagerinnung, die Hämolyse und

Gelatineverflüssigung und als biologische Prüfungsmethode die von Dold angegebene Intracutanmethode bei Meerschweinchen und Kaninchen, da diese Reaktionen am besten mit der klinischen Pathogenität übereinstimmen sollen.

Wir konnten diese Methoden bei einzelnen unserer Kranken anwenden und stellten daneben den Tierversuch bei Meerschweinchen an. Ferner wurden Agglutinationsversuche mit dem Serum der Kranken und verschiedenen Staphylokokkenstämmen angestellt.

Bei der Prüfung der Plasmagerinnung wurde nach den Angaben Daranys in 1 ccm Kaninchen-Citratblut eine Öse des Bakteriumstammes gut verrieben und nach 1, 2, 24 und 48 Stunden Brutschrankaufenthalt abgelesen.

Virulenzprüfungen an den zur Agglutination benützten
Staphylokokkenstämmen.

Datum	Name	Krankheit	Herkunft	Staphylokokken	Wachstum auf Agar	Virulenzprüfungen		
						Hämo-lyse	Gelatine verflüssigt	Plasmagerinnung
3. 2. 1928	Herr G.	Sepsis	Blut	aureus	+++	—	—	+
3. 2. 1928	Herr N.	Pleuritis	Pleura-punktat	albus	+++	—	—	—
3. 2. 1928	Frl. K.	Gesund	Hand	albus	++	—	—	+
3. 2. 1928	Herr Z.	Sept.	Blut	aureus	+++	—	—	+
3. 2. 1928	Herr H.	Lymphogranulomatose	Rachen	albus	++	—	—	—

Für die Agglutination mit dem Blutserum Lymphogranulomkranker benutzen wir neben einem Staphylokokkenstamm (Rachen von einem Lymphogranulomkranken noch 4 Stämme verschiedener Herkunft). Tabelle s. oben gibt hierüber eine Übersicht.

Eine Plasmagerinnung fand sich bei den beiden Aureusstämmen nach 24 Stunden, was den Beobachtungen Muchs entspricht, der in der Plasmagerinnung eine für *Staphylococcus aureus* typische Fermentreaktion sieht. Daneben fand sich eine Plasmagerinnung bei einem *Staphylococcus albus*-Stamm, der von der Hand der Laboratoriums-Assistentin gezüchtet wurde.

Was die Agglutination des Blutes Lymphogranulomkranker anbelangt, so fand sich bei Fall 5 (S. 464) eine auffallend starke Agglutination mit den beiden Aureusstämmen und zwar bis 1/102400 und weiter ein ziemlich hoher Wert mit dem Stamm, der aus dem Rachen des anderen Lymphogranulomkranken stammte. Es handelte sich bei Fall 5 um einen Kranken, der nach einem periodischen Stadium der Verschlimmerung wieder einer zeitweiligen Besserung entgegengeht.

Die Agglutination des Blutes eines weiteren Lymphogranulomkranken nämlich von Fall 11, dessen Zustand sich zur Zeit der Blutentnahme rapid verschlimmerte (Fieber bis 40%, starke Zunahme der Drüenschwellungen, Pruritus), war für alle 5 Stämme auffallend hoch, bis zu einer Verdünnung 1/102400.

Zum Vergleiche wurden mit den 5 Staphylokokkenstämmen auch Agglutinationsversuche mit mehreren anderen Kranken und Gesunden angestellt, worüber die beigefügten Tabellen Auskunft geben. Bei einem an Varicellen Erkrankten fand sich mit den Aureusstämmen ein hoher Agglutinationstiter.

Auch bei einer Patientin mit aktiver fibröser Lungentuberkulose war der Agglutinationstiter mit den Aureusstämmen hoch (s. S. 464). Bei einer anderen Lungenkranken wurden die Staphylokokkenstämme fast gleichmäßig bis zu einer Verdünnung von 1/3000 agglutiniert (s. S. 465). Bei 2 weiteren Lungenkranken war wiederum der Agglutinationstiter für *Staphylococcus aureus* höher als für *Staphylococcus albus* (S. 465). Bei den übrigen Fällen chronische Lymphangitis, inaktive Lungentuberkulose und bei einem gesunden Menschen sind die Agglutinationswerte geringer; in dem ersten dieser Fälle wurde *Staphylococcus albus* überhaupt nicht agglutiniert. Die höchsten Agglutinationswerte fanden sich bei Lymphogranulomkranken, fast ebenso hoch waren jedoch die Werte bei dem Kranken mit Varicellen und bei den Kranken mit aktiver fibröser Lungentuberkulose. *Staphylococcus aureus* wurde im allgemeinen stärker agglutiniert.

Agglutinationsversuche mit 5 Staphylokokkenstämmen.

I. Blutserum von Herrn H. (Fall 5)

II. Blutserum von Herrn G.

Krankheit: Lymphogranulomatose.

Agglutinations-titer	Agglutination mit Stamm					Agglutinations-titer	Agglutination mit Stamm				
	St. aur. 1	St. alb. 2	St. alb. 3	St. aur. 4	St. alb. 5		St. aur. 1	St. alb. 2	St. alb. 3	St. aur. 4	St. alb. 5
1/50	+	+	+	+	+	1/50	+	+	+	+	+
1/100	+	+	+	+	+	1/100	+	+	+	+	+
200	+	+	+	+	+	200	+	+	+	+	+
400	+	+	+	+	+	400	+	+	+	+	+
800	+	+	±	+	+	800	+	+	+	+	+
1 600	+	—	—	+	+	1 600	+	+	+	+	+
3 200	+	—	—	+	+	3 200	+	+	+	+	+
6 400	+	—	—	+	+	6 400	+	+	+	+	+
12 800	+	—	—	+	+	12 800	+	+	+	+	+
25 600	+	—	—	+	—	25 600	+	+	+	+	+
51 200	+	—	—	+	—	51 200	+	+	+	+	+
102 400	+	—	—	+	—	102 400	+	+	+	+	+

Agglutinationsversuche mit 5 Staphylokokkenstämmen.

III. Blutserum von Herrn Sp.

IV. Blutserum von Fr. R.

Krankheit: Varicellen.

Krankheit: Aktive fibröse Lungentuberkulose.

Agglutinations-titer	Agglutination mit Stämmen					Agglutinations-titer	Agglutination mit Stämmen				
	St. aur. 1	St. alb. 2	St. alb. 3	St. aur. 4	St. alb. 5		St. aur. 1	St. alb. 2	St. alb. 3	St. aur. 4	St. alb. 5
1/50	+	+	+	+	+	1/50	+	+	+	+	+
1/100	+	+	+	+	+	1/100	+	+	+	+	+
200	+			+		200	+	+	+	+	+
400	+			+		400	+	+	+	+	+
800	+			+		800	+	+		+	+
1 600	+			+		1 600	+	+		+	
3 200	+			+		3 200	+	+		+	
6 400	+			+		6 400	+			+	
12 800	+			+		12 800	+			+	
25 600				+		25 600	+				
51 200				+		51 200	+				
102 400				+		102 400	+				

Agglutination mit 2 Staphylokokkenstämmen.

Agglutinations-titer	V. Blutserum von Herrn D. Lungentuberkulose		VI. Blutserum von Herrn L. Lungentuberkulose		VII. Blutserum von Herrn Z. Lungentuberkulose		VIII. Blutserum von Herrn W. chron. Lymphangitis	
	Stamm 1 St. aur.	Stamm 2 St. alb.	Stamm 1 St. aur.	Stamm 2 St. alb.	Stamm 1 St. aur.	Stamm 2 St. alb.	Stamm 1 St. aur.	Stamm 2 St. alb.
1/50	+	+	+	+	+	+	—	+
1/100	+	+	+	+	+	+		+
200	+	+	+	+	+	+		+
400	+	+	+	+	+	+		+
800	+	+	+	+	+	+		+
1600	+	+	+	+	+	+		+
3200	+	+	+	+	+	+		+

Agglutinationsversuche mit 2 Staphylokokkenstämmen.

Agglutinationstiter	IX. Blutserum von Herrn K. Gesund		X. Blutserum von Frl. M. Krankheit: Inaktive Lungentuberkulose	
	Stamm 1 St. aur.	Stamm 2 St. alb.	Stamm 1 St. aur.	Stamm 2 St. alb.
1/50	+	+	+	+
1/100	+	+	+	+
200	+	+	+	+
400	+	+	+	+
800			+	+
1 600			+	+
3 200			+	+
6 400				+
12 800				+

Bei 2 Stämmen fand sich im Tierversuch Rötung der Haut in der Umgebung der Impfstelle und deutliche Schwellung der Leistendrüsen. Die histologische Untersuchung steht noch aus.

3. Experimentelle Untersuchungen.

Soweit Material von den Kranken zur Verfügung stand, wurden auch Tierversuche angestellt. Es wurden Meerschweinchen und Kaninchen mit Blut- und Drüsenpunktat geimpft. Von Fall 1, 3 und 4 wurden je 3 ccm Blut je 2 Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, ohne daß Krankheitserscheinungen bei den Tieren auftraten. Auch bei Fall 8, bei welchem eine Impfung von je 3 ccm Blut auf 2 Meerschweinchen und 2 Kaninchen vorgenommen wurde, war das Ergebnis negativ. Die Tiere nahmen sämtlich an Gewicht zu und wurden $\frac{1}{2}$ Jahr beobachtet. Mit Drüsenpunktat von Fall 1 und 4 wurde ferner je ein Meerschweinchen mit negativem Ergebnis geimpft. Von Fall 8 wurde ein Teil der Pulpa einer exstirpierten Drüse in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und 2 Meerschweinchen intraperitoneal injiziert (November 1927). Auch diese Tiere blieben gesund und nahmen an Gewicht zu.

Die Tierversuche, die wir vornehmen konnten, blieben somit sämtlich negativ.

4. Sonstige Untersuchungen.

Auch bei den weiteren Untersuchungen konnte es sich in der Hauptsache nur darum handeln, Wege zu finden, um die Diagnose zu vervollständigen. Das Blutbild und die Temperaturkontrolle erwiesen sich neben der allgemeinen klinischen Beobachtung bisher am brauchbarsten, auch bei der Beobachtung der therapeutischen Beeinflussung. Der Senkungsgeschwindigkeit kommt zwar nach unseren Erfahrungen für die Diagnose eine gewisse Bedeutung zu, während ihre Brauchbarkeit für die Prognose und Therapiekontrolle noch nicht erwiesen ist. Eine weitere Methode, die, soweit mir bekannt, noch nicht durchgeführt wurde, ist die Drüsenpunktion. Ob sie sich für die Diagnose brauchbar erweist, müssen erst weitere Untersuchungen ergeben. Es kommen hierfür vor allem die weichen Drüsen im floriden Stadium oder Drüsen mit Zerfallserscheinungen in Betracht. Unter Umständen ist auch eine Punktion der Randsinus angebracht. Wir konnten bei 4 unserer Kranken in dem Drüsenpunktat auffallend viele eosinophile Leukocyten nachweisen (Fall 1, 4, 7 und 8). Wenn auch das Vorkommen der eosinophilen Zellen hier ebenso wie im Blute keine unbedingt spezifische Bedeutung hat, so kann die Feststellung doch zur weiteren Klärung beitragen. Daß diese Feststellung häufiger möglich sein dürfte, als bisher angenommen wurde, dafür spricht auch die Beobachtung E. Fraenkels, der im Frühstadium bei der histologischen Untersuchung eine Anhäufung von eosinophilen Zellen neben den Gefäßen und in Haufen in den Lymphknoten beobachten konnte und in dieser Feststellung einen frühzeitigen Hinweis auf die Lymphogranulomatose sieht. Eine Punktion läßt sich leicht und ohne Gefahr durchführen, während eine Excision der erkrankten Drüsen zur Untersuchung nicht selten auf Ablehnung stößt.

Die Erscheinungen, die am Organismus als Reaktion auf die lymphogranulomatöse Erkrankung bestehen, sind so kompliziert, daß die Tendenz besteht, diese biologischen Reaktionen zu zergliedern und von verschiedener Seite zu betrachten. Bisher gibt es bei der Lymphogranulomatose noch keine Reaktionen, die eine wesentliche Unterstützung bei der Diagnose und Therapie bedeuten. Bei dem wechselvollen Blutbilde und bei der Neigung zur Stabilität der Blutverhältnisse liegt es nahe, das Verhalten der Leukocyten an anderen Stellen, wo ein kompensatorischer Ausgleich weniger in Betracht zu kommen scheint, zu beobachten. So erhofften wir vielleicht von der Beobachtung der Emigration der Leukocyten in der Mundhöhle Anhaltspunkte zu erhalten. Bei unseren Untersuchungen wurde eine von Jassinowski angegebene Methode befolgt; regelmäßige Ausspülung der Mundhöhle mit 10 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung alle 5 Minuten ungefähr 1½ bis 2 Stunden lang; Bestimmung der Zahl der Leukocyten in jeder einzelnen Portion. Da diese Methode bisher noch wenig angestellt wurde, wurden zunächst bei 2 Gesunden solche Spülungen vorgenommen. Es fand sich zwar dabei bestätigt, daß nach etwa 4—8 Spülungen eine fast gleichmäßige Zahl von Leukocyten in der einzelnen Portion gezählt wurde, weitere Untersuchungen an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten ließen jedoch Unterschiede in den Mittelwerten erkennen, so daß von der Methode für die Beobachtung an Lymphogranulomkranken, zumal sich bei Schwerkranken auch technische Schwierigkeiten ergaben, wieder Abstand genommen wurde.

IV. Schlußfolgerungen aus den klinischen und aus den Laboratoriumsuntersuchungen sowie Stellungnahme hierzu.

Trotz der großen Schwierigkeiten, die sich bei einer umfassenden Stellungnahme bei einer noch so ungeklärten Erkrankung wie der Lymphogranulomatose mit den zahlreichen Beziehungen zu den verschiedensten medizinischen Disziplinen bieten und trotz der Schwierigkeiten bei der Beobachtung dieser seltenen Erkrankung, habe ich mich nicht entschließen können, die Lymphogranulomatose von einem einzigen Standpunkt, wie es der experimentell eingestellte Untersucher gewöhnt ist, zu betrachten. Es wäre dadurch ein großer Teil des Materials ungewertet geblieben, ohne daß bei dem heutigen Stande ein besonderer Erfolg sich versprochen hätte. Für einwandfreie experimentelle Untersuchungen bietet sich bei den Schwerkranken wenig Gelegenheit, und es ließe sich bei der Seltenheit der Erkrankung erst nach langen Jahren ein genügendes Material sammeln.

Meine Beobachtungen im Verein mit der Literaturdurchsicht bestätigen mich darin, daß sich auf Grund einer Verwertung der vorliegenden Beobachtungstatsachen ganz neue Anschauungen über die Lymphogranulomatose gewinnen lassen.

Soweit meine Beobachtungen mir Anlaß waren zu neuen Deutungen, sei das Wesentliche im folgenden kritisch zusammengefaßt.

Schon die Tatsache, daß bei der Lymphogranulomatose eine ganze Reihe der verschiedensten Krankheitskeime gefunden und als Krankheitserreger angesprochen wurden, muß dazu beitragen die Anschauung von der Spezifität der Infektion zu erschüttern. Viele der früheren bakteriologischen Befunde mußten nachher als zufällige Befunde gedeutet werden. Selbst die mit Muchschen Granula angestellten Tierversuche werden heute von namhaften Autoren nicht mehr als beweisend angesehen. In Fällen mit positivem Granulabefund fielen die Tierversuche negativ aus. Andererseits fielen Tierversuche positiv aus, ohne daß Muchsche Granula nachweisbar waren. Es erhebt sich auch die Frage, ob die bei den Tieren gefundenen histologischen Veränderungen als Lymphogranulomatose in klinischem Sinne zu deuten sind. Tierversuchen kann man, wenn bereits beim Menschen große individuelle Unterschiede bekannt sind, nur eine untergeordnete Bedeutung zumessen. Vom klinischen Standpunkte ist es nicht gut verständlich, wie eine Übertragung im Tierversuche so prompt erfolgen soll, während in dem reichlichen klinischen Beobachtungsmaterial so gut wie jeder Anhaltspunkt fehlt, daß eine Ansteckung von Mensch zu Mensch erfolgt. Auf klinischem Gebiete kann von einer „Infektion“ in dem obigen Sinne keine Rede sein. Es sind weder Übertragungen von Mensch zu Mensch bekannt, noch findet sich die Erkrankung gehäuft in einer Familie oder bei sonst eng zusammenlebenden Menschen. Für den Kliniker weist alles darauf hin, daß nicht eine besondere spezifische Infektion, sondern eine besondere Art von Infektionsvorgängen mit einem besonderen Verhalten des menschlichen Organismus bei der Lymphogranulomatose das Wesentliche ist. Unsere Beobachtungen bestärken uns in diesen Anschauungen. Die Beobachtungen bei der Grippe zeigen, wie verschieden die Verlaufsform der

Erkrankung je nach dem Verhalten des menschlichen Organismus sein kann. Auch hier sind die verschiedensten Krankheitskeime als spezifische Erreger angesprochen worden. Heute wird dem Wechsel der Keime in ihrer Pathogenität und dem Wechsel in dem Reaktionszustande des Organismus eine große Bedeutung zugemessen. Bei den gewöhnlichen saprophytisch auf der Haut- und Schleimhautoberfläche lebenden Keime scheinen besonders innige Wechselwirkungen zwischen Krankheitsträger und Krankheitserreger vorhanden zu sein.

Vertritt man den heutigen Standpunkt, daß es sich bei der Lymphogranulomatose um eine Infektionskrankheit handelt, so kommt meines Erachtens in erster Linie eine Einwirkung der auf den Schleimhäuten und besonders auf den Mund- und Rachenschleimhäuten saprophytisch lebenden Keime eine wesentliche Bedeutung zu. Entweder durch eine chronische Einwirkung dieser Keime oder durch eine vorausgegangene akute Infektion mit besonders starken toxischen Erscheinungen (Scharlach, Diphtherie, Grippe) kommen die eigenartigen immunbiologischen Verhältnisse bei der Lymphogranulomatose zustande. Auch eine ganze Gruppe anderer Krankheiten läßt sich heute durch die Spezifität des Erregers und ein gleichmäßiges Verhalten des Organismus nicht mehr erklären. Nicht nur der Krankheitserreger sondern auch der Krankheitsträger ist einem großen Wechsel unterworfen. Das Resultat dieser Wechselwirkung ist uns außer bei der Lues und Tuberkulose noch zu wenig bekannt, da zuverlässige Methoden zur Feststellung des Immunitätszustandes noch nicht vorhanden sind. Es steht deswegen heute noch nicht fest, wieviel häufig wiederkehrende und sich als einheitliches Krankheitsbild dokumentierende Krankheitszustände zwischen akuten Infektionen, chronischen Infektionen, und Sepsis sich genügend festlegen lassen. Die Lymphogranulomatose scheint mir nur ein Glied in dieser noch nicht geschlossenen Kette zu bilden. Die Häufigkeit der primären Erkrankung der zu Mund- und Rachenhöhle gehörigen Drüsen, das Fehlen jeglichen Anhaltspunktes für eine einheitliche spezifische Infektion, der eigenartige und individuell verschiedene Krankheitsverlauf, in welchem sich der Kampf zwischen Krankheitsträger und Krankheitserreger mit ungewohnter Feinheit wiederzuspiegeln scheint, scheinen mir ebenso für diese Annahme zu sprechen wie die Ähnlichkeit mit gewissen anderen prognostisch ungünstigen und mit Remissionen verlaufenden Krankheiten wie Tabes, Paralyse, rheumatische Erkrankungen, Leukämie und chronisch-septische Infektionen.

Die Lymphogranulomatose zeichnet sich vor diesen Erkrankungen und auch vor allen anderen Krankheiten durch einen besonders häufigen Wechsel in dem Verhalten des Abwehrapparates aus. Es liegt deshalb nichts näher als bei dieser Erkrankung eine Störung eines bestimmten Zellapparates anzunehmen. Als solcher Schutzapparat ist nach den Darlegungen von Aschoff und neuerdings auch von Schittenhelm das reticulo-endotheliale System anerkannt. An diesem heute fast in allen Organen nachgewiesenen Zellsystem sind bei der Lymphogranulomatose auch histologisch die ersten Veränderungen nachzuweisen, worauf Fraenkel noch kürzlich hingewiesen hat. Es liegt kein Grund vor, nicht auch durch die Einwirkung der gewöhnlichen Keime, grundlegende Änderungen durch Schädigung dieses Zellapparates anzunehmen. Bei der Lymphogranulomatose ist es wahrscheinlich, daß nach einer gewissen Krankheitsdauer eine irreparable Schädigung dieses Schutzapparates eintritt. Bei der Beobachtung des klinischen Verlaufes hat man den Eindruck, daß die Insuffizienz

dieses Hauptschutzapparates von Zellgruppe zu Zellgruppe weiterschreitet. Bei einer solchen Annahme ist es auch erklärlich, wie die Lymphogranulomatose fast alle Organe und zwar anscheinend unabhängig voneinander ergreifen kann, da in fast allen Organen Zellen des reticuloendothelialen Systems festgestellt sind, und, da bei der großen Oberfläche der Schleimhäute des menschlichen Organismus überall Angriffspunkte für die Keime vorhanden sind. Für den Verlauf der Lymphogranulomatose hat eine kürzlich von Zypkin aufgestellte Theorie viel Wahrscheinlichkeit für sich. Zypkin lehnt zwar den entzündlichen Charakter der Lymphogranulomatose ab. Seine theoretischen Ausführungen über die weiteren cellulären Vorgänge erklären jedoch vieles in dem anscheinend oft widerspruchsvollen Verlauf der Lymphogranulomatose. Bei der von Zypkin angenommenen toxischen Wirkung kommt es nicht zu den gewöhnlichen entzündlichen Veränderungen mit nachfolgender Bindegewebsbildung, sondern nur zu einer Schädigung der Zellen, die sich bei der Regeneration der Zellen in einer „Minusfunktion“ der Tochterzellen äußert. Stellt man sich weiter vor, daß unter der Einwirkung gewisser Reize eine Besserung mit der Regeneration vollwertiger Zellen einsetzen kann, und daß es schließlich zu einem von einem Organ zum anderen fortschreitenden Erschöpfungszustand kommt, so hat man damit nicht nur eine Erklärung für den wechselvollen Verlauf, sondern auch für die Erfolge, die durch die Röntgenbestrahlung dieses hochempfindlichen Zellsystemes erzielt worden sind. Es sei im Zusammenhang hiermit auch an die nicht selten beobachtete vorübergehende Besserung sowohl der Lymphogranulomatose wie der Leukämie nach akuten Infektionen erinnert, die ich auch selbst bei einzelnen Leukämiekranken beobachten konnte. Die festgestellte Zunahme der Lymphogranulomatose sowie der chronisch-infektiösen Prozesse überhaupt seit der Kriegszeit, legen die Vermutung nahe, daß eine Schwächung des Hauptschutzapparates durch äußere Umstände eingetreten ist. Hier kommen neben den schlechten Kriegs- und Nachkriegsverhältnissen vor allem die häufigen Grippeerkrankungen mit den außergewöhnlich starken toxischen Erscheinungen in Betracht. Unsere Beobachtungen geben uns noch ganz besonderen Anlaß, eine wesentliche Beteiligung des reticulo-endothelialen Systems bei dem Zustandekommen der Lymphogranulomatose anzunehmen, nämlich die Beobachtung bei mehreren Kranken, bei welchen grundlegende Unterschiede im Wasserhaushalte bestanden. Sobald eine Besserung durch Röntgenbestrahlung eintrat, setzte eine erheblich stärkere Wasserausscheidung ein, so daß das Körpergewicht trotz täglich stärkerer Nahrungszufuhr bei erhöhtem Appetit einige Tage lang abnahm. Die beiden Typen des Lymphogranulomkranken, des aufgeschwemmten und des mageren Kranken sind jedem geläufig, der eine Reihe von Erkrankungen kurze Zeit nacheinander beobachten konnte. Saxl und Donath glauben gefunden zu haben, daß das reticuloendotheliale System in innigem Zusammenhang mit dem Wasserhaushalt steht. Im Versuche konnten die Autoren zeigen, daß nach Blockierung des reticuloendothelialen Apparates durch intravenöse Kollargolinjektion eine verzögerte und verringerte Wasserausscheidung eintrat, ohne daß eine Schädigung der Nieren vorhanden war.

Bei der Lymphogranulomatose ist der Frage der Konstitution schon früher Beachtung geschenkt worden. Analog dem Status lymphaticus wurde eine besondere Widerstandsfähigkeit und Reaktionsfähigkeit des Organismus

angenommen. Auf Grund unserer Beobachtungen und nach kritischer Durchsicht der Literatur konnte ich mich nicht davon überzeugen, daß der Konstitution eine besondere Bedeutung zukommt. Menschen der verschiedensten Konstitution und vor allem anscheinend bisher kräftige Menschen werden im besten Alter von der Krankheit ergriffen. Es spricht vieles dafür, besonders die Tatsache, daß vorwiegend Männer ergriffen sind, daß die Disposition für die Erkrankung erst geschaffen wird und zwar vorwiegend durch äußere Umstände wie Anstrengungen des Berufslebens, häufigere Gelegenheit zu leichten Infektionen usw. und möglicherweise auch endokrinen Vorgängen dabei eine Bedeutung zukommt. Die klinische Feststellung, daß von der Lymphogranulomatose nach allen Berichten ganz überwiegend Männer betroffen sind, hat meines Erachtens bei dem Meinungsstreit über den mutmaßlichen Krankheitserreger viel zu wenig Beachtung gefunden. Auch hier drängt sich ein Vergleich mit den metaluetischen Erkrankungen auf, bei welchen im allgemeinen besonders bei der Tabes überwiegend Männer getroffen werden. Nach Feststellungen im Moabiter Krankenhaus (Jakobsohn) beträgt dieses Verhältnis bei Tabes 2: 1 bis 10: 1. Bei der ärmeren Bevölkerung soll jedoch die Erkrankung an Tabes relativ häufiger sein. Der ungünstige Verlauf der Tabes, die Remissionen und auch die auf Reizbehandlung eintretende Besserung fordern zu einer vergleichenden Untersuchung auf. Auch bei dem Lymphogranuloma inguinale sind vorwiegend Männer betroffen, ohne daß eine Ursache hierfür bisher festgestellt wäre. Auch diese Erkrankung wurde in den letzten Jahren häufiger festgestellt.

Was den Krankheitsverlauf der Lymphogranulomatose anbetrifft, so lassen sich wenigstens grob 3 aufeinanderfolgende Krankheitsstadien ähnlich wie bei der Lues und Tuberkulose unterscheiden, die vor allem durch ein unterschiedliches immunbiologisches Verhalten charakterisiert sind. Auf das Stadium der Latenz folgt ein Stadium der Überempfindlichkeit (Allergie) und schließlich ein Stadium der Unterempfindlichkeit (Anergie). Auf die klinischen Charakteristika ist bereits ausführlich eingegangen. Auch histologisch lassen sich die Zustände wenigstens in etwas trennen. Das Blutbild gestattet jedoch meines Erachtens nicht immer eine sichere Unterscheidung, da sich die Vorgänge hauptsächlich im Zellsystem und nicht im Blute abspielen. Die individuelle Reaktion der blutbildenden Organe ist verschieden. Andere Umstände, vor allem sekundäre Infektionen wirken vorübergehend auf das Blutbild ein. Andererseits kann bekanntlich bei schweren eitrigen Zuständen die Leukocytenzahl niedrig sein. Auch kann die Reaktionskraft der blutbildenden Organe durch Intoxikation wie auch durch eine bei Schwerkranken nicht seltene Inanition gehemmt sein. Letzteres ist zweifellos bei der Lymphogranulomatose häufig der Fall, wenn auf eine Senkung der Leukocyten wie sie im Endstadium häufig ist, wieder ein Anstieg auf 10 000 und mehr erfolgt, Zahlen, wie sie gewöhnlich im 2. Stadium angetroffen werden. Zur genaueren Differenzierung der verschiedenen immunbiologischen Vorgänge fehlt es heute noch an sicheren Methoden.

Die in den letzten Jahren mitgeteilten günstigeren Erfolge bei der Behandlung der Lymphogranulomatose, die sich in einem Stillstand der Erkrankung von 10 und mehr Jahren äußern, führe ich nicht auf eine verbesserte Technik sondern auf eine frühzeitige und individualisierende Behandlung zurück. Daß eine langdauernde Besserung möglich ist, beweist auch der vor kurzem (1928)

von Blakeslee mitgeteilter Krankheitsfall, bei dem nach histologischer Sicherung der Diagnose auf Röntgenbestrahlung hin 13 Jahre lang alle Krankheitserscheinungen ausblieben. Aus unseren neuen Beobachtungen geht hervor, daß die Diagnose auch heute zumeist erst spät gestellt wird. Anscheinend harmlose längere Zeit bestehende Drüsen vor allem in den oberen Schlüsselbeingruben bei erwachsenen Männern ist mehr Beachtung zu schenken. Die histologische Untersuchung der nicht bestrahlten Drüsen muß unter Umständen wiederholt werden. Eine genaue umfassende klinische Beobachtung und vor allem eine frühzeitige Röntgenuntersuchung sind zur Zeit noch die besten Grundlagen zu einer Frühdiagnose. Eine Drüsenpunktion mit positivem Befund von eosinophilen Zellen, wie sie von mir in 4 Fällen positiv gefunden wurde, scheint mir eine weitere Verbesserung.

Das Blutbild ist auch heute noch keine sichere diagnostische Stütze bei der Lymphogranulomatose, wie oben bereits ausgeführt. Vor allem kann es auch keine unbedingt zuverlässige Auskunft geben über den jeweiligen Reaktionszustand, wie es für eine zielbewußte Behandlung erwünscht wäre.

Es sind deswegen dringend sowohl für die Diagnose wie auch für die Therapie Untersuchungsmethoden erforderlich, die einen Einblick in die immunbiologischen Verhältnisse gestatten. Eine „Funktionsprüfung“ des reticulo-endothelialen Apparates kommt hierfür in erster Linie in Betracht. Die von mir bisher nur an einigen Krankheitsfällen durchgeführte Bestimmung des Agglutinationstiters des Blutsersums für eine Reihe der gewöhnlichen Keime besonders für Staphylokokken und Streptokokken sowie eingehend Prüfung des biologischen Verhaltens dieser Keime scheint mir für einen Fortschritt aussichtsreich, da die Beziehungen der Agglutinationsbildung zum reticulo-endothelialen Apparat anerkannt sind. Des weiteren kommen Funktionsprüfungen der Haut in Frage, wie sie z. B. von H. Hoffmann und W. Frei bei dem Lymphogranuloma inguinale durchgeführt wurden. Auf Grund der eigenen Beobachtungen und der Ergebnisse der Literatur komme ich zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Bei der Lymphogranulomatose handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um eine spezifische Infektion.

2. Es spricht vieles dafür, daß bei dem Zustandekommen des Krankheitsbildes der Lymphogranulomatose häufige und anscheinend harmlose Infektionen durch die gewöhnlich vor allem auf den Schleimhäuten saprophytisch lebenden Krankheitskeime eine Rolle spielen.

3. Für das Zustandekommen des ausgesprochenen Krankheitsbildes ist eine Störung des Abwehrapparates durch häufige kleine Infektionen oder durch eine der gewöhnlichen akuten Infektionen (Scharlach, Diphtherie, Grippe) unerläßlich.

4. Besondere Bedeutung kommt dem Verhalten des reticulo-endothelialen Apparates zu.

5. Äußere Schädigungen und endokrine Vorgänge wirken begünstigend auf die Entwicklung des Krankheitsbildes. Die Konstitution hat anscheinend eine untergeordnete Bedeutung.

6. Im Verlaufe der Erkrankung entwickeln sich regelmäßig nacheinander wenn auch in verschiedener Zeit verschiedene Reaktionszustände.

7. Die ausgesprochene Lymphogranulomatose hat in ihrem immunbiologischen Zustand Beziehungen zu gewissen anderen Erkrankungen, die heute als Folge einer Infektion und chronischer Schädigung des Organismus angesehen werden; Tuberkulose, Tabes, Paralyse, gewisse rheumatische Erkrankungen, Leukämie, Endocarditis lenta, Anaemie perniciosa usw.

8. Die besten Heilungsaussichten bestehen bei frühzeitiger Diagnose.

9. Wertvoll für die Frühdiagnose erwies sich die wiederholte histologische Untersuchung der nichtbestrahlten Drüsen, die Röntgendurchleuchtung, die von mir empfohlene Drüsenpunktion und die Senkungsgeschwindigkeit.

10. Das Blutbild kann nicht immer eine genügende Auskunft über den jeweiligen immunbiologischen Zustand geben.

11. Es sind dringend bei der Lymphogranulomatose wie bei anderen ähnlichen Erkrankungen Untersuchungsmethoden erforderlich, die einen Einblick in die immunbiologischen Vorgänge gestatten. Eine „Funktionsprüfung“ des reticulo-endothelialen Apparates erscheint hier von besonderer Bedeutung.

12. Die von mir bisher nur an wenigen Fällen durchgeführte Bestimmung des Agglutinationstiters für eine Reihe der saprophytischen Bakterien besonders für Staphylokokken und Streptokokken erscheint für einen weiteren Fortschritt wertvoll.

V. Die Röntgentherapie der Lymphogranulomatose.

Schon im Jahre 1871 wurde auf Grund der günstigen Erfahrungen mit Arsen von Billroth eine zunächst erfolgreiche Therapie der Lymphogranulomatose eingeleitet. Spätere operative Methoden wurden wieder verlassen, zumal in nicht seltenen Fällen ein stärkeres Wachstum beobachtet wurde. Eine neue energische Behandlung und zwar mit Röntgenbestrahlung setzte nach den ersten erfolgreichen Versuchen durch Senn, Paul Krause und von Strümpell ein. In der Folgezeit ist eine Reihe weiterer Mitteilungen erfolgt, die die Wirksamkeit der Röntgenbestrahlungen außer Frage stellen, wenn auch eine definitive Heilung bisher nicht erzielt wurde. Das schnelle Zurückgehen der Drüenschwellungen oft auf eine einzige Röntgenbestrahlung hin ist geradezu charakteristisch.

Es muß jedoch festgestellt werden, daß eine wesentliche Verbesserung der Dauererfolge durch eine geeignete Dosierung oder durch die Art der Technik bisher nicht in dem erhofften Maße erzielt worden ist. Der ungünstige Ausgang der Erkrankung hat sich nicht aufhalten lassen. Das günstige Ergebnis der Röntgenbestrahlung besteht zumeist in einer vorübergehenden Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit für etwa 2—3 Jahre. In den letzten Jahren ist zwar wiederholt über eine länger dauernde Besserung berichtet worden. Es handelt sich aber meistens um Einzelfälle, bei welchen aus der Art der angewandten Bestrahlungstechnik keine allgemeinen Schlüsse zu ziehen sind. So berichten Chaoul und Lange über eine Lebensdauer von 6 Jahren, K. Mayer von 7 Jahren, Klewitz und Lullies von 8—9 Jahren, Schwarz und Schiffner von 11 Jahren. In der amerikanischen Literatur sind ähnliche Zahlen mitgeteilt. Von den von Desjardins und Ford behandelten 135 Kranken lebten 7 oder 9,3% über 5 Jahre; 1 Patient lebte 6 Jahre und 2 andere lebten 7 Jahre. Unter den von Schreiner und Mattik behandelten Kranken blieb einer 11 Jahre und

ein anderer 13 Jahre unter der Röntgenbehandlung am Leben. Trotz dieser sichergestellten günstigen Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Verlauf der Erkrankung sind ebenso wie bei der Röntgenbehandlung der Leukämie Zweifel aufgetaucht, ob wirklich durch diese Therapie eine Verlängerung des Lebens zu erzielen ist (Klewitz und Lullies). Hierbei dürfte der von Hochgürtel bezüglich der Diagnose geäußerte Zweifel in Anbetracht der fortgeschrittenen Klärung des klinischen und histologischen Krankheitsbildes bei den meisten Fällen nicht mehr berechtigt sein. Bei der Beurteilung der Erfolge ist jedoch immer zu beobachten, daß bei dem Verlaufe der Lymphogranulomatose ebenso große Unterschiede bestehen, wie bei dem Verlaufe der leukämischen Erkrankungen. Neben den akuten Fällen gibt es manche von ausgesprochen chronischem Charakter, und gerade die letzten Erkrankungen scheinen vielfach früher der Beobachtung entgangen zu sein.

Das Problem der Röntgenstrahlenwirkung und der eng damit verbundenen Fragen einer Verbesserung der Erfolge und Vermeidung von Schäden ist von drei verschiedenen Seiten in Angriff genommen worden, nämlich 1, durch eine kritische Durchsicht der bisherigen Bestrahlungsergebnisse, 2. durch eigene Beobachtungen bei der Röntgentherapie und 3. durch kritische Vergleiche mit der sonst bekannten und ähnlichen Röntgenstrahlenwirkung.

1. Kritische Besprechung der bisherigen Bestrahlungsergebnisse.

Aus der Literatur läßt sich auf Grund statistischer Zusammenstellungen kein einwandfreies Bild über die Lebensdauer bei bestrahlten Patienten gewinnen. Die Resultate der verschiedenen Autoren sind schlecht vergleichbar. Angaben über den Beginn der Erkrankung sind naturgemäß unsicher und in vielen Fällen gar nicht vorhanden. Bei dem Versuche, auf Grund der Literatur bei den leukämischen Erkrankungen ein Urteil über den Wert der Röntgentherapie zu gewinnen, fand ich zusammen mit Schnittert in der durchgesehenen Literatur seit 1911 nur etwa 40 Fälle, die sich vergleichen ließen. Die dort aufgestellte Statistik führte zu dem paradoxen Ergebnis, daß diejenigen Erkrankten, die früh zur Behandlung gelangten, durchschnittlich eher starben, als diejenigen, die später zur Behandlung kamen. Dieses Ergebnis, das allen klinischen Erfahrungen entgegensteht, ist nur so zu erklären, daß es sich bei den früher zur Behandlung gelangenden Fällen um mehr akute Erkrankungen mit einer von vornherein ungünstigen Prognose handelte. Bei den Kranken, die längere Zeit nach den ersten Krankheitserscheinungen zur Röntgenbestrahlung kamen, handelte es sich um solche mit einem chronischen Verlauf der Krankheit, deren Prognose auch ohne Röntgentherapie wesentlich günstiger ist.

Auch bei der Lymphogranulomatose ist es schwierig, auf Grund der Literatur ein Urteil über den Wert der Röntgentherapie zu erhalten. Berichte über 1 oder 2 Fälle von den verschiedensten Autoren lassen sich nicht vereinen. Die einzige Möglichkeit, einen einigermaßen objektiven Anhaltspunkt über die Wirksamkeit der Röntgenbestrahlung zu erhalten, besteht aber darin, Vergleichsmöglichkeiten herzustellen zwischen der Zeit, welche ein Kranker durchschnittlich ohne Röntgenbestrahlung lebt, und der durchschnittlichen Lebensdauer unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung, um den Zeitabschnitt zu bestimmen, um welchen die durchschnittliche Lebensdauer durch die Röntgentherapie verlängert wird. Auch bei dieser Statistik sprechen ähnlich wie bei den leukämischen

Erkrankungen noch andere nicht zu bestimmende Faktoren mit. Voorhoeve hat erst kürzlich den schwierigen Versuch unternommen, auf statistischem Wege zu einem Ergebnis zu gelangen. Hinsichtlich der Verwertbarkeit der Literatur für statistische Zwecke kommt er zu einem ähnlichen Schlusse wie wir bei der Literaturdurchsicht der Röntgentherapie der leukämischen Erkrankungen. Die von Voorhoeve mitgeteilten Angaben seien, da sie wichtig erscheinen, wiedergegeben.

In der folgenden Übersicht bedeutet A den durchschnittlichen Zeitabschnitt vom Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen bis zum Tode und B den durchschnittlichen Zeitabschnitt vom Einsetzen der Röntgentherapie bis zum Tode.

Autor	Zahl der Fälle	Histologische Diagnose	Statistisch verwertbar	A	B
Holden, Brown . .	18	17	10	1 ⁸ / ₁₀ J.	—
Yates, Bunting . .	63	nicht angegeben	wenig brauchbar	—	1 ⁵ / ₁₀ J.
Chaoul, Lange . .	12	9	—	—	2 ⁴ / ₁₀ J.
Schreiner, Mattick.	46	46	31	2 ⁷ / ₁₀ J.	—
Gillet	10	10	10	4 ⁵ / ₁₀ J.	2 ⁸ / ₁₀ J.

Auch diese Statistik zeigt, daß die Angaben durchweg unzureichend sind. Die einzige brauchbare Statistik dieser Art ist eine von Voorhoeve selbst an Hand der von ihm behandelten 19 Fälle von Lymphogranulomatose aufgestellte. Da sie vorbildlich erscheint und den Weg bahnt für eine möglichst objektive Feststellung eines praktischen Fortschrittes in der Röntgentherapie, muß näher darauf eingegangen werden. Voorhoeve teilt die Kranken, was schon bemerkenswert ist, in 2 Gruppen ein: 1. Resultate von solchen Kranken, welche regelrecht behandelt werden konnten, 2. Resultate von solchen, bei welchen die Therapie aus nicht spezifischen Komplikationen nicht regelrecht durchgeführt werden konnte. Die Angaben seien mit dem nötigen Vorbehalte wiedergegeben. Auch hier beruhen die Zahlen in Kolonne 2 und 3 auf einer Schätzung auf Grund des klinischen Krankheitsbildes.

Mittelwerte von 11 Kranken der Gruppe I.

	Jahre:
1. Zeit vom Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen bis zum Einsetzen der Röntgentherapie	1,2
2. Wahrscheinliche Lebensdauer vom Beginn der Röntgentherapie bis zum Tode, wenn die Röntgentherapie nicht angewandt worden wäre	0,5
3. Wahrscheinliche Gesamtlebensdauer nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen, wenn die Röntgentherapie nicht angewandt wäre. 1 + 2	1,7
4. Wirkliche Lebensdauer nach Beginn der Röntgentherapie (A)	2,8
5. Wirkliche Gesamtlebensdauer nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen (1 + 4)	4,0
6. Verlängerung des Lebens durch die Röntgentherapie (4—2)	2,3
7. Arbeitsfähigkeit nach Einsetzen der Röntgentherapie	1,8

Voorhoeve kommt auf Grund seiner Erfahrungen zu der Ansicht, daß die Röntgentherapie im allgemeinen doch günstigere Resultate gibt, als man heute geneigt ist anzunehmen.

Über die Art der bei der Lymphogranulomatose anzuwendenden Röntgentechnik und Dosierung gehen die Meinungen sehr weit auseinander. Es besteht die Neigung, auf Grund einzelner guter Erfolge die angewandte Technik zu verallgemeinern. So werden sowohl große wie kleine Dosen empfohlen, zuweilen sogar in ganz schematischer Reihenfolge. Während der eine darauf hält, nur die erkrankten Drüsen zu bestrahlen, wird von anderer Seite z. B. von Desjardins die systematische Bestrahlung aller Drüsen empfohlen. Für die klinisch eingestellten Röntgentherapeuten liegt es näher, eine mehr individualisierende Behandlung durchzuführen. Maßgebend für die Art der Therapie ist hierbei das zu erstrebende Ziel, das Stadium der Erkrankung und der Gesamtzustand des Kranken.

2. Eigene Beobachtungen der Röntgenbestrahlung der Lymphogranulomatose.

Fast alle Beobachtungen bei der Röntgentherapie der Lymphogranulomatose gehen darauf hinaus, daß anfangs eine gute Reaktion auf die Bestrahlung besteht, daß jedoch im weiteren Verlaufe die Kranken gegen die Bestrahlung immer resistenter werden. Merkwürdigerweise bewegen sich die Bestrebungen zur Verbesserung der Bestrahlungserfolge fast ganz in technischer Richtung. Von der einen Seite werden die Erfolge auf systematische kleine Dosen, von anderen auf große Dosen und von wieder anderen auf besondere Filterung der Strahlen zurückgeführt. Die Schlußfolgerungen aus den Beobachtungen einiger weniger Fälle erweisen sich meistens als unrichtig. Die vorausgegangenen klinischen Darlegungen und besonders unsere Beobachtungen zeigen uns eindringlich, wie bedeutend die im menschlichen Organismus liegenden Unterschiede im Vergleich zu den technischen Angelegenheiten sind. Eine mechanische planmäßige Röntgenbestrahlung ist bei dem wechselvollen Krankheitsverlaufe der Lymphogranulomatose nicht angebracht. Die Reaktion auf die Röntgenbestrahlung ist nach unseren Beobachtungen bei den einzelnen Kranken und auch zeitlich bei jeder einzelnen Krankheit verschieden. Diese Reaktion kann nicht nur günstig sein, sondern kann sich auch ungünstig auswirken. Sehr empfindlich im ungünstigen Sinne sind die akut und stürmisch verlaufenden Erkrankungen. Blutungen, Einschmelzungen und Kachexie können eintreten. Bei den mehr chronisch verlaufenden Erkrankungsformen besteht eine gute und günstige Reaktion im Anfange der Erkrankung. Seltener ist eine von uns bei einigen Kranken gemachte Feststellung, daß bei länger bestrahlten Kranken, die schon als resistent gegen Röntgenbestrahlungen galten, nach einer gewissen Zeit wieder eine höhere Empfindlichkeit gegen Röntgenbestrahlung beobachtet werden kann. Die Schwierigkeit bei der Röntgenbestrahlung liegt zum großen Teil darin, daß sich klinisch die Röntgenempfindlichkeit nicht sicher feststellen läßt. Im allgemeinen gilt die Regel, je akuter der Krankheitsverlauf, desto größer die Empfindlichkeit gegen Röntgenbestrahlung. Das Nachlassen der Empfindlichkeit im Laufe der Behandlung wurde schon erwähnt. Bei eingreifender Bestrahlung haben wir immer weitgehend Rücksicht auf den Allgemeinzustand zu nehmen. Hier kommt es bei der Dosierung der Röntgenbestrahlung zu schwerwiegenden Entscheidungen, wenn die nachlassende Röntgenempfindlichkeit des kranken Gewebes eine höhere Dosis fordert, der schlechter werdende Gesamtzustand dagegen eine Erhöhung der Dosis verbietet.

Die Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen bei der Lymphogranulomatose ist früher wenig berücksichtigt worden. Unsere Beobachtungen zeigen uns, daß sie für eine rationelle Bestrahlung von wesentlicher Bedeutung ist. Auch bezüglich dieser Wirkung bestehen weitgehende Unterschiede je nach der Konstitution, nach dem Charakter und Stadium der Erkrankung, sowie nach etwa vorhandenen Komplikationen (Unterernährung, entzündliche Prozesse). Bei kräftigen Menschen gelingt es im Anfange der Bestrahlung gewöhnlich die Drüenschwellungen zurückzubringen, ohne wesentliche unangenehme Begleiterscheinungen hervorzurufen. Anders ist es dagegen bei geschwächten Kranken, bei akut verlaufenden Erkrankungen und bei Komplikationen. Hier sind oft auffallend geringe Strahlendosen imstande, verhängnisvolle Erscheinungen hervorzurufen. Bei diesen Erkrankungsfällen ist die Behandlung eine schwierige. So erklären sich auch die Unterschiede in den Erfolgen durch die Röntgenbestrahlung. Nur bei Sichtung eines großen Materials mit klinischer Trennung der Krankheitsfälle können brauchbare Ergebnisse über den praktischen Wert der Röntgenstrahlen bei der Lymphogranulomatose überhaupt gegeben werden. So fanden sich auch unter unseren Kranken viele ungünstige Krankheitsfälle.

Es zeigte sich, wie nachteilig es für eine erfolgversprechende Röntgentherapie ist, wenn die Kranken erst in einem vorgerückten Krankheitsstadium zur Behandlung kommen. Unsere Kranken kamen vielfach erst im 2. oder 3. Stadium, veranlaßt durch lokale Kompressionserscheinungen und starke allgemeine Beschwerden, zur Röntgenbehandlung. Der Erfolg war dementsprechend bei diesen Kranken ein schlechter. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht mit Angaben über den wahrscheinlichen Beginn der Krankheit, den Zeitpunkt des Einsetzens der Röntgentherapie, das Krankheitsstadium, den Einfluß der Röntgentherapie und den Ausgang der Erkrankung. Der Beginn der Erkrankung ist häufig nicht sicher festzustellen, meistens konnte nur der Zeitpunkt der ersten Beschwerden ermittelt werden; der wirkliche Krankheitsbeginn liegt wahrscheinlich ein halbes bis ein ganzes Jahr zurück.

Trotzdem die Kranken regelmäßig zur Bestrahlung wiederbestellt waren, kamen sie vielfach erst später, wenn das Rezidiv schon beträchtlich vorgeschritten war.

Bei Fall 1, 2, 3, 6, 11 stieß die regelrechte Durchführung einer Röntgenbestrahlung infolge eingetretener Komplikationen und erheblicher Störung des Allgemeinbefindens auf Schwierigkeiten.

Was die Ausdehnung der Röntgentherapie anbetrifft, so wurden in erster Linie die Drüsen bestrahlt, die klinisch als erkrankt anzusehen waren. Zu einer systematischen Bestrahlung aller Lymphdrüsen, wie sie von amerikanischer Seite, besonders von Desjardins gefordert wird, konnten wir uns nicht entschließen. Voorhoeve warnt neuerdings vor einer zu ausgedehnten Bestrahlung des lymphatischen Systems. Andererseits ist es aber sicher, daß vielfach Drüsen erkrankt sind, ohne daß es sich klinisch feststellen läßt. Wir bestrahlten deshalb in einigen Fällen auch die benachbarten Drüsen. Häufiger als bisher angenommen wurde, sind die mediastinalen und auch die retroperitonealen Drüsen erkrankt. Wenn bei bestehendem Fieber auf Bestrahlung der vergrößerten Drüsen trotz genügend hoher Dosierung keine Besserung mit Nachlassen des Fiebers auftrat, ist daran zu denken, daß der Ausgangspunkt an anderer Stelle und zwar zunächst

in der Nachbarschaft zu suchen ist. Bei Fall 5 und 11 trat der Erfolg bei Bestrahlung der retroperitonealen Drüsen ein. Die Milzbestrahlung wurde mit kleinen Dosen vorgenommen. Unseren Erfahrungen nach scheint die Milz erst spät zu erkranken. Zu einer intensiven Milzbestrahlung konnten wir uns bei unseren Kranken nicht entschließen.

Von der Arsenbehandlung machten wir besonders im Intervall Gebrauch. Sowohl hierbei wie bei einer allgemeinen adjuvierenden Behandlung mit Bädern, Höhensonne und besonders bei einer Reizbestrahlung der Knochen und Milz sahen wir zuweilen eine Änderung im Sinne einer besseren Reaktion auf Röntgenbestrahlung. Von einer allgemeinen Knochenbestrahlung mit hohen Dosen muß naturgemäß abgeraten werden, solange nicht der Verdacht auf eine spezifische Knochenerkrankung besteht. Neben dem gewöhnlichen Nachlassen der Röntgenempfindlichkeit läßt sich somit aber auch ein Wiederauftreten einer guten Empfindlichkeit gegen Röntgenbestrahlung feststellen. Diese Empfindlichkeit steigt nach unseren Erfahrungen bei einer gleichzeitigen anderweitigen Reizbehandlung und auch bei sekundären Entzündungen; bei letzteren kann sie verhängnisvoll werden.

Aus den bisherigen Darlegungen geht bereits hervor, daß sich Bestrahlungspläne vor Einleitung der Behandlung nicht aufstellen lassen, und daß es bei den zahlreichen wechselnden Faktoren schwer hält, Richtlinien für eine Bestrahlung aufzustellen. Für die praktische Röntgentherapie sowie für alle Beobachtungen und theoretischen Erwägungen bedeutet es jedoch einen Vorteil, wenn wenigstens die technischen Bedingungen einheitlich gestaltet werden. Wir haben deswegen bei unseren Kranken fast einheitlich eine mittelharte Strahlung —0,5 mm Cu und 140—180 K.V. angewandt. Von einer weichen Strahlung mit Aluminiumfilterung in einzelnen Fällen sahen wir keine besseren Erfolge. Nach den heutigen Anschauungen über die Strahlenwirkung auf tief liegendes Gewebe ist durch Anwendung einer weichen Strahlung auch kein besserer Erfolg zu erwarten. Da die Haut durch häufige Bestrahlungen desselben Feldes stark beansprucht wird, empfiehlt sich auch aus diesem Grunde, eine härtere Strahlung anzuwenden. Der Zeitpunkt der Bestrahlung ist wesentlich abhängig von dem Allgemeinzustand und der Reaktion auf die vorausgegangene Bestrahlung. Eine noch unentschiedene Frage ist es, ob mit Verlängerung der Bestrahlungszeit z. B. durch Vergrößerung des Abstandes eine Verbesserung der Erfolge möglich ist. Eine extrem harte Strahlung scheint uns keine besseren Erfolge zu versprechen, zumal bei einer gewissen Strahlenhärte die biologische Wirksamkeit der Röntgenstrahlen abnehmen soll. Eine mittelharte Strahlung bietet infolge des größeren Strahlengemisches die größere Wahrscheinlichkeit einer günstigen Reaktion.

Auch unsere Bestrahlungsdurchführung kann nicht zum Muster genommen werden. Ein solches Schema wird sich ebenso wenig aufstellen lassen wie eine einheitliche Digitaliskur bei Herzkranken. Es lassen sich jedoch Richtlinien aufstellen, so daß Schädigungen meistens vermieden werden können.

Die Frage nach der Ursache der Kachexie bei der Lymphogranulomatose sowie besonders der nach Röntgenbestrahlung auftretenden, ist noch nicht beantwortet. Ein Teil der Autoren nimmt an, daß diese Erscheinungen als Folge der starken Gewebseinschmelzungen mit Einbruch der Eiweißkörper in die Blutbahnen anzusehen seien. Nach der Röntgenbestrahlung sieht man nicht

selten im späteren Krankheitsstadium die Drüsen prompt zurückgehen, die Kachexie aber zunehmen. Auch dieser Vorgang wird als Folge der durch die Röntgenbestrahlung hervorgerufenen Eiweißschmelzung angesehen. Einwandfreie Untersuchungen über diese Veränderungen im Blute beim Menschen liegen noch nicht vor. Im Tierversuch soll ein Anstieg des Reststickstoffes nachzuweisen sein. Die bei einzelnen unserer bestrahlten Kranken angestellten Untersuchungen (Senkungsgeschwindigkeit, Reststickstoff, Eiweißgehalt des Blutserums), führten bisher nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten fanden wir im allgemeinen auch im Anfange der Erkrankung sehr hoch, so daß man ihren Ausfall diagnostisch verwenden konnte. Einen Einblick in den Wirkungsmechanismus der Röntgenstrahlenwirkung bot uns diese Reaktion ebenso wenig wie die Bestimmung des Reststickstoffes und die Eiweißbestimmung im Blutserum.

Nach den Untersuchungen von Schneider tritt mit der Röntgenbestrahlung bei niedrigem Albumin-Globulin-Quotienten eine Verminderung der Viscosität und Refraktion ein. Bei hohem Albumin-Globulin-Quotienten kann die Bestrahlung jedoch zu einer Viscositäts- und Refraktionsstörung führen. Solche Kranke sind nach Schneider nur mit größter Vorsicht zu behandeln.

Auf Grund unserer Erfahrungen sind wir der Ansicht, daß die Röntgenbestrahlung der erkrankten Drüsen im ersten Stadium energisch durchgeführt werden muß. Es kommen hier naturgemäß in erster Linie die chronisch verlaufenden Fälle in Betracht. Dosen von 50—80% der HED. auf die erkrankten Drüsen sind angezeigt. Auch eine Bestrahlung der wahrscheinlich schon erkrankten benachbarten Drüsen und der häufig erkrankten retroperitonealen Drüsen ist zu empfehlen. Die weichen Drüsen reagieren bekanntlich wegen ihres Reichtums an hyperplastischem strahlenempfindlichem Gewebe besser als die harten Drüsen, an denen schon eine Bindegewebsbildung eingesetzt hat. Eine schädliche Allgemeinwirkung ist im ersten Stadium der Erkrankung meistens nicht zu befürchten. Es versteht sich von selbst, daß man hier versucht, mit kleinen, aber ausreichenden Dosen auszukommen und bei wenig kräftig und empfindlichen Kranken eine fraktionierte Bestrahlung bevorzugt. Auch die der Bestrahlung folgende Pause ist nach der Reaktion des Kranken auf die Röntgentherapie zu bemessen. Es kann vorkommen, daß nach der Bestrahlung zum erstenmal Fieber auftritt, ein Zeichen, daß der Kranke der Schonung bedarf und die Behandlung milder zu gestalten ist.

In dem zweiten oder floriden Stadium und bei den mehr akut verlaufenden Erkrankungen ist die Bestrahlungstechnik schwieriger. Auch hier können meistens höhere Dosen gegeben werden, als vielfach angenommen wurde. Wir wandten Dosen von 30—70% der HED. auf die Oberfläche an; häufig ist eine fraktionierte Bestrahlung mit kurzen Pausen von 2—3 Tagen angebracht. Die Empfindlichkeit ist nicht nur in jedem Einzelfalle verschieden, sondern wechselt auch häufig im Laufe der Erkrankung. Die Beobachtungen des gesamten klinischen Zustandes, der Temperatur und des Blutbildes hat hier eine praktische Bedeutung. Patienten mit zunehmenden Drüsenschwellungen, mit Hauterscheinungen, Fieber, Eosinophilie usw. zeigen eine höhere allgemeine Empfindlichkeit. Je akuter und je ausgebreiteter die Erkrankung ist, desto vorsichtiger ist bei der Röntgentherapie vorzugehen. Eine bedrohliche Kompressionswirkung ist eigentlich nur bei größeren Drüsenschwellungen in der oberen Thoraxapertur

zu befürchten. Trotzdem wird auch hier ein Versuch der Bestrahlung meistens nicht zu umgehen sein.

In dem dritten Stadium, in welchem kachektische Erscheinungen und Komplikationen in den Vordergrund treten, ist mit Rücksicht auf den labilen Gesamtzustand die Röntgentherapie nur vorsichtig durchzuführen. Eine adjuvierende und umstimmende Behandlung und ein Abwarten ist häufig angezeigt.

Nach Darlegung unserer Grundprinzipien bei der Röntgentherapie — optimale Dosis entsprechend der verschiedenen individuellen Empfindlichkeit, Vermeidungen von Schädigungen des gesamten Gewebes und unnötiger Durchstrahlung des Brust- und Bauchraumes, klinische Therapiekontrolle, Bestrahlung der Nachbardrüsen — soll auf die für die Röntgentherapie wichtigen Einzelheiten und die Besonderheiten eingegangen werden, die sich bei der Röntgenbestrahlung unserer Kranken boten.

Von einer allgemeinen Knochenbestrahlung mit hohen Dosen muß naturgemäß abgeraten werden, solange nicht der Verdacht auf eine spezifische Knochenkrankung besteht. Bei einem unserer Kranken (Fall 3), bei dem die Diagnose später histologisch gesichert ist, trat zweimal eine prompte Besserung auf Röntgenbestrahlung der Knochen ein (s. Abb. unten).

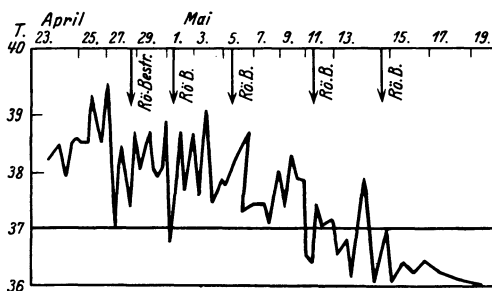


Abb. 10. Erfolgreiche Röntgenbestrahlung der Knochen.

Von Käding ist bereits im Jahre 1922 eine ähnliche Mitteilung erfolgt. Die Fiebertafel von unserem Krankheitsfall, die den Abfall der Temperatur zeigt, ist anschließend wiedergegeben. Auch das Allgemeinbefinden besserte sich in der gleichen Zeit wesentlich. Eine Besserung der allgemeinen Reaktionsempfindlichkeit wurde auch von Forssell beobachtet (mündliche Mitteilung).

Die Bedeutung des Blutbildes für die Beurteilung des Krankheitsstadiums wurde bereits erörtert, praktische Bedeutung hat die Verfolgung des Blutbildes auch bei der Röntgentherapie, zumal andere ähnliche verwendbare Untersuchungsmethoden noch fehlen. Selbst das Körpergewicht ist kein Anhaltspunkt für die Beurteilung der Wirkung der Röntgentherapie; bei 3 Kranken trat sichtliche Besserung mit Abschwellung der Drüsen, Abfall des Fiebers, Steigerung des Appetits und der Nahrungszufuhr auf, wobei zunächst noch eine Gewichtsabnahme folgte, die nur auf die beobachtete stärkere Wasserausscheidung zurückgeführt werden konnte. Der Hämoglobingehalt ist infolge der nicht immer zu kontrollierenden Änderungen im Wasserhaushalt und der zuweilen bestehenden lokalen Zirkulationsstörungen nicht immer ein zuverlässiges Mittel, den Einfluß der Röntgentherapie zu kontrollieren. Das weiße

Blutbild ist im wesentlichen zur Beurteilung der günstigen Erfolge und zur Erkennung einer drohenden Verschlechterung herangezogen worden. Während im 1. und 3. Stadium das Blutbild weniger wechselt — fast normales Blutbild mit relativer Lymphocytose im 1. Stadium, fast normale Leukocytenzahl mit relativer und später mit absoluter Lymphopenie im 3. Stadium —, ist das Blutbild im 2. Stadium größerem Wechsel unterworfen. Dem entzündlichen und remittierenden Charakter der Krankheit in diesem Stadium entsprechend, findet sich mit Ansteigen des Fiebers eine Hyperleukocytose, die mit Abklingen des Fiebers mehr oder weniger zurückgeht. Andererseits sind lange bestehende mäßige Hyperleukocytosen oft geradezu charakteristisch für das 2. Stadium. Hier finden sich auch individuelle Unterschiede. Im allgemeinen ist bei ausgebreiteter Krankheit eher eine Lymphopenie zu erwarten; hier war auch bei unseren Kranken der Einfluß der Röntgenbestrahlung geringer. Im folgenden sei eine Übersicht über das weiße Blutbild bei Beginn der Behandlung und die Art der Reaktion auf Röntgenbestrahlung bei unseren Kranken angegeben. Die absoluten Lymphocyténwerte sind besonders beachtenswert.

Fall	Leukocyten gesamt	Lympho- cyten gesamt	Prozentuale Verteilung			Reaktion auf Röntgenstrahlen
			Ly.	Eo.	Mo.	
1	15 000	2400	16	3	2	gut
2	7 900	1975	25	2	0	mäßig
3	7 600	836	11	0	0	schlecht, Knochen gut
4	9 200	828	9	0	2	schlecht
5	14 300	3718	26	1	0	z. gut
6	10 400	1664	16	23	0	gut
7	4 000	960	24	12	7	gut
8	9 200	460	5	0	2	mäßig
9	8 800	1672	19	11	3	z. gut
10	6 000	2220	37	0	0	mäßig
11	11 000	1980	18	0	1	gut
12	11 000	2640	24	2	0	z. gut
13	9 700	3201	33	6	10	gut
14	23 000	2990	13	4	4	gut

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Kranken mit hoher Lymphocytenzahl besser auf eine Bestrahlung ansprechen, als die Kranken mit niedriger Lymphocytenzahl.

Im Laufe einer intensiven Röntgenbestrahlung tritt wie auch sonst bei Bestrahlung eine Verschlechterung des Blutbefundes mit Absinken des Hämoglobins, der Erythrocyten und der Leukocyten ein. Auch die Erfahrungen an unseren Kranken zeigen, daß später eine weitgehende Regeneration des Blutes in den meisten Fällen eintritt. Es ist jedoch zu beachten, daß die Verschlechterung des Blutbildes nach Abschluß der Röntgenbestrahlung noch über Wochen fort dauert. Der Kranke ist deshalb, ehe eine kräftigere Regeneration erfolgt, infolge der verringerten Widerstandskraft, besonders in der Abwehr von Entzündungen, Gefahren ausgesetzt.

Die Eosinophilie scheint einem vorübergehenden Zustand der Erkrankung zu entsprechen. Es besteht während dieser Zeit gewöhnlich eine große

Empfindlichkeit gegen Röntgenbestrahlung. Das Rezidiv wird oft mit einer Vermehrung der Eosinophilen eingeleitet. Aus dem Verhalten der Monocyten und der Retikuloendothelzellen unter der Röntgenbestrahlung lassen sich bei unseren Kranken keine Schlüsse ziehen. Gerade den letzteren Zellen kommt eine Bedeutung zu, da frühzeitige Veränderungen in dem retikulo-endothelialen System der Lymphdrüsen wie der Knochen für die Lymphogranulomatose charakteristisch sind.

Von 2 Krankheitsfällen, die sich bei der Röntgenbestrahlung ganz verschieden verhielten, sei eine Reihe von Blutuntersuchungen angeführt und auf die Bedeutung der Lymphocyten, besonders der absoluten Lymphocytenzahl hingewiesen.

Bei Krankheitsfall 5 (S. 481) handelt es sich um einen Patienten, der seit 1½ Jahren in unserer Behandlung steht, und bei dem jedesmal auf die Röntgenbestrahlung hin ein auffallend guter Erfolg eintrat. Relative und absolute Lymphocytenzahlen waren gleichmäßig hoch und sprachen für einen für die Röntgentherapie günstigen Krankheitsfall.

Krankheitsfall 5.

Datum	30. 6.	13. 7.	3. 8.	13. 9.	18. 10.	5. 11.
Hämoglobin	58%	68%	50%	52%	70%	85%
Erythrocyten	4 800 000	5 200 000	3 800 000	4 800 000	3 840 000	3 500 000
Färbeindex	0,6	0,65	0,65	0,55	0,92	0,2
Leukocyten	14 300	13 600	11 400	12 000	13 600	12 600
Lymphocyten	3718	2856	3648	3240	4352	3780
Basophile	0	0	0	0	0	0
Eosinophile	1	2	1	0	0	0
Myelocyten	0	18	10	0	0	0
Jugendf.	0	0	0	0	0	0
Stabkerne	2	12	3	1	11	2
Segmentkerne	71	45	54	71	56	67
Lymphocyten	26	21	32	27	32	30
Monocyten	0	2	0	1	1	1

Bei Fall 4 handelt es sich dagegen um einen ungünstigen Fall, der nur im Anfange vorübergehend zu beeinflussen war. Die relative Lymphocytenzahl war niedrig und läßt kaum eine Veränderung unter der Bestrahlung erkennen. Die absolute Lymphocytenzahl zeigt die anfangs günstige Wirkung in einem Anstieg der Werte von 882 auf 1344 und 1872, welchem die Besserung des Hämoglobingehaltes von 61% auf 68% parallel geht. Die Verschlechterung des Zustandes zeigt sich in der absoluten Lymphocytenzahl bereits 3 Monate ante exitum, indem die Werte von 1042 auf 816 und 333 zurückgehen. Damit nimmt gleichzeitig der Hämoglobingehalt von 50—60% auf 42% ab. Die relative Lymphocytenzahl, die fast gleichmäßig 7—9% betrug, läßt die ungünstige Wendung ebenso wie die wenig aber unbeständig wechselnde Gesamt-leukocytenzahl nicht erkennen.

Von einer eingreifenden Bestrahlung wurde bei diesem Kranken abgesehen.

Krankheitsfall 4.

Datum	6. 5.	14. 5.	29. 5.	7. 6.	14. 6.	1. 7.	22. 7.	18. 9.
Hämoglobin	61 ⁰ / ₀	60 ⁰ / ₀	68 ⁰ / ₀	67 ⁰ / ₀	54 ⁰ / ₀	50 ⁰ / ₀	45 ⁰ / ₀	42 ⁰ / ₀
Färbeindex	0,68	0,68	0,72	0,77	0,70	0,80	0,75	0,62
Erythrocyten	4480000	4460000	4700000	4300000	3 920 000	3 180 000	3 000 000	3 400 000
Leukocyten	9200	19 200	20 800	16 800	14 800	12 800	11 800	16 600
Lymphocyt.	828	1344	1872	1344	1184	1024	826	332
Basophile	0	0	0	0	0	0	0	0
Eosinophile	0	0	0	1	1	1	0	4
Myelocyten	0	0	0	0	0	0	0	0
Jugendf. . .	0	3	2	3	0	2	0	0
Stabk. . . .	5	7	6	4	3	7	4	4
Segmentk. . .	83	80	81	80	83	80	89	90
Lymphocyt.	9	7	9	8	8	8	7	2
Monocyten	2	4	2	4	4	2	0	0

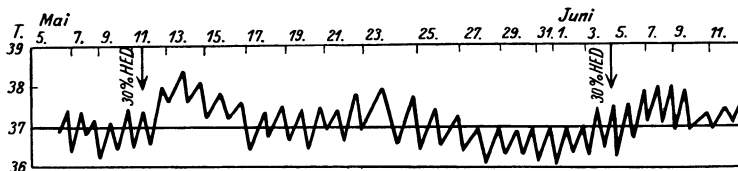


Abb. 11. Ungünstige Wirkung durch Bestrahlung.

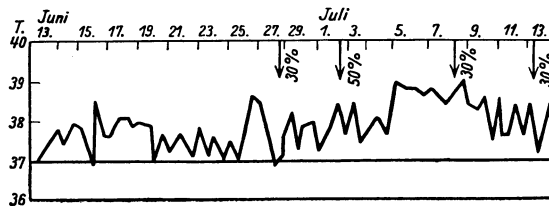


Abb. 12. Ungünstige Wirkung durch Bestrahlung.

Noch von einem weiteren Kranken (Fall 8) s. S. 458 sind eine Reihe von Blutuntersuchungen angegeben. Es wurde dabei eine Bestrahlung der Milz und des Knochenmarkes durchgeführt. Neben den refraktometrischen Eiweißbestimmungen im Blutserum ist auch die Temperatur angegeben. Der Blutbefund ist über eine ganze Fieberperiode hin verfolgt. Wie weit die Änderung des Blutbildes auf die Röntgenbestrahlung zurückzuführen ist, und wie weit sie dem regelrechten Verlaufe entspricht, ist schwer zu erkennen, da zum Vergleiche die gewöhnlichen Änderungen des Blutbildes ohne Röntgenbestrahlung herangezogen werden müßten. Hierüber finden sich jedoch in der Literatur noch keine einheitlichen Anschauungen.

Die Beobachtung der Temperatur hat sich als brauchbarer Anhaltspunkt bei der Röntgenbestrahlung bewährt. Zuweilen steigt gleich nach der Röntgenbestrahlung die Temperatur etwas an, um dann später abzufallen. Es sei auf die zwei angeführten Kurven (Abb. 11 u. 12) verwiesen, die das Verhalten der Temperatur veranschaulichen. Bei Kurve (Abb. 13) handelt es sich um

einen günstigen Krankheitsfall, der bisher sechsmal fast auf dieselbe günstige Weise auf eine Röntgenbestrahlung reagierte. Bei der zweiten Kranken (Tabelle S. 482) konnte nur im Anfange der Behandlung ein vorübergehender Erfolg erzielt werden.

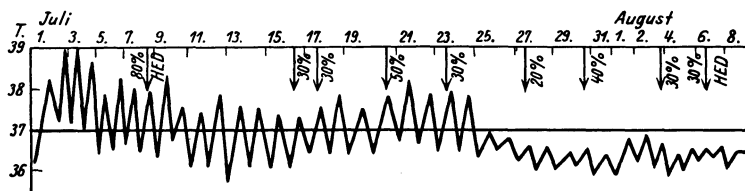


Abb. 13. Günstige Beeinflussung durch Röntgenbestrahlung.

Bei Fall 1, der schon refraktär schien, trat jedoch wider Erwarten auf eine kleinere Dosis eine ganz rapide Einschmelzung ein. Es bestätigt die sonstigen Erfahrungen, daß die Reaktionsempfindlichkeit der Kranken im späteren Verlaufe einem Wechsel unterliegt, der praktisch bedeutungsvoll ist und zu einer Behandlung im Sinne einer Steigerung der Reaktionsempfindlichkeit auffordert.

In dem späteren Verlaufe der Lymphogranulomatose besteht bei der Röntgentherapie vielfach die Schwierigkeit, Allgemeenschädigungen zu vermeiden. Der Organismus ist durch die Erkrankung selbst, durch die Röntgentherapie und die nicht seltenen entzündlichen Prozesse geschwächt und neuen Anforderungen wenig gewachsen. Morawitz hat schon frühzeitig vor großen Dosen wegen des drohenden toxischen Zerfalles gewarnt. Shoemaker beobachtete promptes Zurückgehen von Milz- und Drüenschwellung gleich nach der Bestrahlung. Gleichzeitig setzte aber eine Verschlimmerung mit Diarrhöen ein. Paul Krause beobachtete im Anschlusse an Röntgenbestrahlungen Herzschwäche und Exitus. Auch Pfeiffer fand anfangs Besserung mit Schwund der Drüsenpakete, danach jedoch Verschlechterung, Kachexie und Exitus. Heineke beschreibt 2 Fälle mit prompter Rückbildung des Tumors, aber mit Auftreten von pleuritischen Exsudaten. Weitere ähnliche Mitteilungen sind hinzugekommen, wovon nur der Krankheitsfall von Czepa erwähnt werden soll. Pleuritiden sind besonders bei großen Mediastinaltumoren beobachtet (Meyer, Schacht).

Eine leichte vorübergehende Verschlechterung des Allgemeinbefindens im Anschlusse an die Bestrahlung war auch bei unseren Kranken zuweilen unvermeidlich. Bei einem unserer Kranken fand sich eine stärkere allgemeine Empfindlichkeit, die sich in mehrere Tage anhaltenden Diarrhöen nach der Bestrahlung äußerte. Auch bei einigen sonst günstigen Fällen traten sichtlich unter dem Einflusse der Röntgentherapie vorübergehend Durchfälle auf. Ernste Allgemeenschädigungen im Anschlusse an die Röntgentherapie kamen jedoch bei unseren Kranken nicht vor.

Bei einer unserer Kranken trat eine verhängnisvolle Komplikation ein, die zum Exitus führte. Die Kranke war seit dem 29. 12. 1924 in unserer Behandlung und besserte sich jedesmal auf Röntgenbestrahlung. Ende des Jahres 1926 bestand eine hühnereigroße Drüenschwellung am Halse. Obwohl die Kranke zu einer bestimmten Zeit wiederbestellt war, kam sie erst, nachdem die Beschwerden unerträglich geworden waren, wieder zur Behandlung, nachdem sie obdrenin

trotz Verbotes noch heiße Ölümschläge gemacht hatte. Bei den starken Kompressionserscheinungen und dem relativ guten Allgemeinzustand wurde sofort eine Bestrahlung vorgenommen. Es trat im Anschlusse daran eine außerordentlich schnelle Einschmelzung aller Drüsen, auch der nichtbestrahlten ein. Der klinische Befund verschlechterte sich dann von Tag zu Tag. An der linken Halsseite kam es zu einer Einschmelzung einer fast hühnereigroßen Drüse mit Durchbruch in die Trachea und in den Oesophagus. Der Exitus erfolgte an einer Aspirationspneumonie unter zunehmender Kachexie. Bei der Sektion war auffallenderweise von den meisten Drüsenanschwellungen infolge Vernarbung kaum noch etwas zu erkennen. Eine örtliche Strahlenschädigung konnte nach der Dosierung sowie nach der streng auf die Drüsen lokalisierten Einschmelzung von dem Pathologen (Prof. Groß) ausgeschlossen werden. Nach dem Sektionsbefunde, der von Domagk ausführlich beschrieben ist, ist anzunehmen, daß die Einschmelzung auf eine die Strahlenwirkung begünstigende Stoffwechselsteigerung zurückzuführen ist. Aus der Krankheitsgeschichte ist zu entnehmen, daß auch bei einer Kranken, die schon jahrelang bestrahlt ist, eine außerordentlich schnelle Einschmelzung eintreten kann, daß aber die Bestrahlung unter Umständen eine eingreifende Therapie darstellt, die eine stetige Berücksichtigung des Allgemeinzustandes verlangt.

In der Literatur findet sich nur ein ähnlicher Fall von Dvorak aus dem Jahre 1927 mitgeteilt. Es handelte sich um einen 17jährigen Elektromonteur, bei dem im Mai 1926 eine intensive Röntgenbestrahlung mit Erfolg durchgeführt wurde. Im Juli 1927 stellte sich eine hochgradige Dyspnoe und eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein. Röntgenologisch fand sich ein Mediastinaltumor, sowie ein Herd in der rechten Lunge mit apfelgroßer Zerfallshöhle. In Anbetracht der Erstickungsgefahr wurde auch hier eine Intensivbestrahlung vorgenommen. Am Tage der Bestrahlung profuse Hämatemesis und Exitus. Die Sektion ergab ein Lymphogranulom des Mediastinums, der cervicalen und axillaren Lymphdrüsen und des rechten Lungenoberlappens mit Zerfall, Arrosion der Carotis communis, welche durch die Perforationsöffnung mit dem Oesophagus in Verbindung stand.

Im allgemeinen scheint die Erstickungsgefahr durch eine Drüsenanschwellung selbst nach der Bestrahlung jedoch wesentlich geringer zu sein als nach der Mitteilung des Falles von Czepa angenommen wird. Direkte lokale Schädigungen konnten wir sonst nach der Bestrahlung nicht beobachten. Domagk nahm bei dem eben erwähnten Krankheitsfall an, daß die schnelle Drüsenanschmelzung durch den starken plötzlichen Einbruch von Zerfallsprodukten in die Blutbahn und durch Stoffwechselsteigerung hervorgerufen wurde und damit indirekt auf die Röntgenbestrahlung zurückzuführen sei. Klinische Anhaltspunkte für eine besondere Empfindlichkeit lagen nicht vor. Bei der Seltenheit solcher Erscheinungen muß noch an andere Faktoren gedacht werden. Bei unserer Kranken scheinen bei dem ungünstigen Ausgange auch sekundäre Entzündungsprozesse mitgewirkt zu haben. Die große Drüse am Halse, welche später in den Oesophagus und in die Trachea durchbrach, fühlte sich schon vorher weicher an als die anderen und ging schon früher bei Bestrahlung weniger zurück. Durch die letzte Bestrahlung scheinen sekundäre Entzündungsprozesse dort beschleunigt worden zu sein und zu der verhängnisvollen Einschmelzung geführt zu haben. Wenn nicht ein Durchbruch in die Trachea mit nachfolgender

Pneumonie eingetreten wäre, würde die Kranke, wie auch vorher, die Bestrahlung wahrscheinlich gut überstanden haben. Ein ähnlicher, auffallender Rückgang von Milz- und Drüsenschwellungen ist auch bei der Leukämie bei dem Auftreten von Entzündungen und Infektionen beobachtet worden. Unter unseren Leukämiekranken war ein 16jähriger Patient, bei welchem innerhalb von 2 Tagen nach einer leichten Angina die Milz auf ein Fünftel ihres Volumens zurückging. Bei einer anderen Leukämiekranken, welche seit 1924 in unserer Behandlung stand, trat im Frühjahr 1928 eine Pneumonie ein. Im Anschlusse an diese Erkrankung ging die Milzschwellung beträchtlich zurück. Gleichzeitig trat eine Abnahme der Leukocyten von 120 000 auf 46 000 ein.

Verdächtig auf Einschmelzung und Zerfall bei Lymphogranulomatose sind die großen isolierten Drüsen, die trotz Rückganges der Drüsen in der Umgebung nach der Bestrahlung bestehen bleiben und die, falls sie fühlbar sind, im Inneren zuweilen eine Erweichung erkennen lassen. Bei ihrer Bestrahlung ist deshalb Vorsicht geboten.

Bei einem anderen unserer Kranken traten allgemeine Erscheinungen auf, die an eine ungünstige Einwirkung durch die Röntgentherapie denken ließen. Es handelte sich hier um einen 26jährigen Kranken, der seit dem 19. 7. 1926 in unserer Behandlung stand. Die Erkrankung war anscheinend im Anschlusse an eine Infektion am Finger aufgetreten und zeigte wiederholt einen stürmischen Verlauf mit Pruritus, Schweißausbrüchen, hohem Fieber und Schmerzen in den Unterschenkeln. Im Januar 1928 war eine wesentliche Besserung aufgetreten, es wurde nur eine Schwachbestrahlung der Leistenrücken vorgenommen. 5 Wochen nach der Bestrahlung traten Sehstörungen auf: im rechten Augenhintergrund zahlreiche paravasculäre Blutungen in der Nähe der stark abgeblaßten Papillen. Macula selbst von zahlreichen Blutungen ausgefüllt. Glaskörper klar. Am linken Augenhintergrund dieselben Veränderungen, nur fehlen die Maculablutungen. Es trat hohes intermittierendes Fieber auf mit abendlichen Temperaturen bis zu 40°.

Wie weit hier die Röntgenstrahlen zu einer Gefäßschädigung auf indirektem Wege geführt haben, läßt sich schwer erkennen. Es sei jedoch an die allgemeine Reaktion nach Röntgenbestrahlung erinnert (Holzknecht). Auch die Erfahrungen bei der akuten Leukämie und der Proteinkörpertherapie zeigen, daß solche Gefäßschädigung durch Bestrahlung auf indirektem Wege hier zu gewärtigen sein können. Bei der akuten Leukämie sowohl wie bei der akut verlaufenden Lymphogranulomatose kann sich offensichtlich unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung die bereits vorhandene Schwäche der Wandungen der kleinen Gefäße (Haut- und Schleimhautblutungen) erhöhen. Bei einer Kranken mit akuter Leukämie sahen wir noch vor kurzem bei dem Versuche einer Bestrahlung mit kleinsten Dosen eine skorbutähnliche Stomatitis und Hautblutungen auftreten. Etwa 2 Wochen darauf trat allerdings eine deutliche, wenn auch nur vorübergehende Besserung auf. Ähnliche allgemeine Gefäßschädigungen auf indirektem Wege sind von Ipstein unter dem Bilde einer Barlowschen Erkrankung beschrieben worden, und zwar nach lokaler Intensivbestrahlung bei Carcinom. Fabricius-Möller fand eine hämorrhagische Diathese und Thrombopenie nach Totalbestrahlung von Meerschweinchen. Bei unserem Fall mit Augenhintergrundsblutungen fand sich ebenfalls eine Thrombopenie (56 000). Aus allem geht hervor, daß bei dem akuten Verlauf einer Lympho-

granulomatose auch aus diesem Grunde bei der Bestrahlung Vorsicht geboten ist. Ob sich aus dem Thrombocytenbefund ein Anhaltspunkt für eine solche Gefahr gewinnen läßt, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Bei unserem Kranken mit akutem Verlauf war dieser Befund bisher nicht einheitlich.

Weitere besondere Aufmerksamkeit bei der Bestrahlung der Lymphogranulomatose erfordern auch die Rezidive. Je nach dem mehr akuten oder chronischen Verlaufe sind die rezidivfreien Zeiten verschieden lang und betragen zwischen wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren. Im späteren Verlaufe werden die Zeiten gewöhnlich immer kürzer, bis im Endstadium zum Teil wohl auch infolge sekundärer entzündlicher Veränderungen kontinuierliches Fieber auftritt. Die Bestrahlung muß bei Auftreten eines Rezidives frühzeitig wieder begonnen werden. Dieser Zeitpunkt wird bei den Kranken oft verpaßt. Eine regelmäßige strenge Kontrolle der bestrahlten Kranken ist deshalb erforderlich, zumal sich immer wieder zeigt, daß die Kranken von selbst erst dann wieder zur Bestrahlung kommen, wenn das Rezidiv schon weit vorgeschritten ist. Die Erkennung des Wiederaufflackerns der Erkrankung ist zuweilen schwierig, vor allem wenn es nicht in den peripheren gut sichtbaren Drüsen von neuem beginnt. Allgemeine Krankheitserscheinungen, Auftreten von Hautjucken, Ansteigen der Leukocyten mit Linksverschiebung und Auftreten von eosinophilen Zellen müssen dazu veranlassen, den Ort der neuen Erkrankung durch weitere klinische und röntgenologische Untersuchung festzustellen. Zuweilen führen auch örtliche Schmerzen zur Diagnose. Sehr häufig sind die mediastinalen und retroperitonealen Drüsen betroffen. Bei fortgeschrittener Erkrankung ist es schwierig, spezifische und unspezifische Krankheitserscheinungen zu unterscheiden. Pyämischen und pneumonischen Prozessen kommen bei den geschwächten Kranken neben Pleuritiden in erster Linie in Betracht. Eine intensive Röntgenbestrahlung kann bei Bestehen ernsterer sekundärer entzündlicher Erscheinungen durch das Eintreten von starkem toxischen Zerfall und durch die Schädigung des Blutes zu einer ungünstigen Wendung führen.

Auf die Radiumbehandlung der Lymphogranulomatose kann hier nicht näher eingegangen werden. Es muß jedoch im Zusammenhange mitgeteilt werden, daß neuerdings über besonders gute Erfolge mit dieser Behandlung berichtet wird. Lazarus bevorzugt bei röntgenrefraktären Fällen die Radiumbestrahlung. Burmann gibt bei 173 mit Radium bestrahlten Kranken sogar eine durchschnittliche Lebensdauer von $6\frac{1}{4}$ Jahren an. 28 Kranke sollen klinisch geheilt sein. Auffallend ist die Tatsache, daß unter den geheilten 14 waren, bei denen die Erkrankung auf die Cervicaldrüsen beschränkt war. Ob diese besseren Erfolge auf die Frühdiagnose (Lokalisation), auf die besondere Strahlenhärte oder auf die längere und vielleicht schonendere Einwirkung zurückzuführen sind, läßt sich schwer feststellen.

Überblickt man die bisherigen Bestrahlungsergebnisse, so muß man sagen, daß eine Verbesserung der Bestrahlungsergebnisse in erster Linie durch eine frühzeitige Diagnose zu erwarten ist. Trotz der neuen klinischen Ergebnisse ist aber diese Diagnose immer noch schwierig. Im Beginne der Erkrankung besteht oft lediglich eine lokale Drüsenschwellung ohne allgemeine Krankheitserscheinungen. Die histologische Untersuchung fällt infolge des uncharakteristischen Befundes oft negativ aus. Hier scheint es wesentlich, bei der mitgeteilten Häufigkeit der Erkrankung im Alter von 20—40 Jahren den Verdacht

3. Kritisches zur Wirkungsweise der Röntgenstrahlen bei Lymphogranulomatose.

Genauerer über die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen bei Lymphogranulomatose ist auch heute noch nicht bekannt. Unter dem Einflusse der Bestrahlung findet sich nicht nur ein Zurückgehen der bestrahlten Drüenschwellungen, sondern ein Rückgang auch der nicht bestrahlten Drüsen wie ein Zurückgehen der allgemeinen Symptome wie des Fiebers, der Schweiß, der Appetitlosigkeit, der Anämie, des Ikterus, des Pruritus und der Schmerzen.

Es sind demnach 3 verschiedene eigenartige Formen der Röntgenstrahlenwirkung nebeneinander zu unterscheiden:

1. Die unmittelbare Wirkung auf die bestrahlten Drüsen.
2. Die mittelbare Wirkung auf die bestrahlten und auch auf die unbestrahlten Drüsen.
3. Die mittelbare Wirkung auf den Gesamtorganismus.

Am meisten erforscht sind die histologischen Veränderungen der Lymphdrüsen unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung (Heineke, Paul Krause). Unter der Röntgenbestrahlung fand sich eine schnelle Einschmelzung des sehr strahlenempfindlichen lymphocytären Gewebes. Nach einer gewissen Zeit setzte eine Regeneration der Lymphocyten ein. Große Dosen riefen eine ausgedehnte Zerstörung mit geringer Regeneration, kleine Dosen dagegen eine geringe Zerstörung und starke Neubildung der Lymphocyten hervor. Bei dem menschlichen Gewebe finden sich große individuelle Unterschiede. Auch die übrigen bei der Lymphogranulombildung beteiligten Zellen wie die Endothelzellen, Stützgewebszellen, Epitheloidzellen, Plasmazellen sind gegen Röntgenbestrahlung sehr empfindliche Zellen, besonders wenn sie sich im Wucherungsstadium befinden. Die großen Unterschiede des Ansprechens der Drüsenzellen auf die Röntgenstrahlen dürften gerade bei der Lymphogranulomatose entsprechend dem Tribondeau-Bergoniéschen Gesetze in dem sehr wechselnden biologischen Verhalten der Zellen begründet sein. Die wachsende junge Zelle ist empfindlicher als die wachsende alternde Zelle. Klinisch zeigt sich eine größere Strahlenempfindlichkeit der weichen Drüsen gegenüber der harten. Die Beurteilung, ob die histologischen Veränderungen auf Grund der Röntgenbestrahlung eingetreten ist oder dem gewöhnlichen Verlaufe entspricht, ist bei der Lymphogranulomatose noch schwieriger wie z. B. bei der Tuberkulose und der sonstigen entzündlichen Erkrankungen. Die narbigen Veränderungen unter der Röntgenstrahlenwirkung entsprechen durchaus denen bei spontanem Rückgange, nur

Unseres Erachtens bestehen in dem Verhalten des lymphogranulomatösen Gewebes gegenüber der Röntgenbestrahlung sowohl Ähnlichkeiten mit den Vorgängen bei der Bestrahlung sonstiger Entzündungen wie auch mit den Vorgängen bei der Tumorbestrahlung. Die Lymphogranulomatose zeichnet sich gegenüber den Entzündungen dadurch aus, daß ein Aufflackern der Entzündungserscheinungen unter der Röntgenbestrahlung auch bei großen Dosen bedeutend seltener und geringer ist, und daß Einschmelzungen mit Abceßbildung nur ausnahmsweise vorkommen. Es sind zwar im Gefolge der Röntgenbestrahlung auch bei der Lymphogranulomatose Hyalinisierung, Nekrose und Absceßbildung beobachtet, (Chaoul und Lange, Dvorak, Frankenberger, Russel und B. Fischer, G. B. Gruber, Mayer und Hedinger), eine wesentliche Verschlechterung des lokalen Prozesses und Ausbreitung wie es bei der Tuberkulose zu befürchten steht, ist jedoch nur sehr selten aufgetreten. Von den bekannten vorübergehenden starken Drüsenschwellungen und der vorübergehenden ungünstigen Allgemeinwirkung ist hierbei abgesehen. Wie weit bei den lokalen Gewebsvorgängen unter der Röntgenbestrahlung eine zerstörende Wirkung auf das lymphoide Gewebe und eine Reizwirkung auf das Bindegewebe eintritt, läßt sich histologisch auch heute noch nicht sicher entscheiden. Unsere Auffassung entspricht der von Mayer und Hedinger. Diese Autoren sehen die Röntgenstrahlenwirkung in einem primären Zelluntergang der in raschem Wachstum befindlichen und sehr strahlenempfindlichen Zellen und in einer nachfolgenden Bindegewebswucherung.

Der einzige Schluß, den damit die histologische Untersuchung des bestrahlten Gewebes für die praktische Röntgenbestrahlung zuläßt ist der, daß ein sehr strahlenempfindliches und in seiner Strahlenempfindlichkeit sehr wechselndes Gewebe vorliegt, welches sich ähnlich verhält, wie entzündliches Gewebe, das jedoch noch weitgehende Unterschiede zeigt, und das wesentlich weiter rückbildungsfähig ist. Klinische wie histologische Feststellungen verbieten somit eine schematische Röntgenbehandlung.

Seitdem bei der Lymphogranulomatose auch das Zurückgehen von unbestrahlten Drüsen festgestellt ist, ist die Frage nach der Art dieser Fernwirkung aufgeworfen. Zweifellos spielt hier eine ähnliche Einwirkung durch Zellzerfall und Eiweißeinbruch in die Blutbahn eine Rolle wie bei Entzündungen und wie bei der parenteralen Proteinkörpertherapie.

Es wäre aber verfehlt, die Vorgänge allein durch Veränderungen des Eiweißstoffwechsels — Einbruch von Eiweißabwehrstoffen in die Blutbahn — erklären zu wollen. Es muß hier ganz besonders die spezifische Wirkung der Röntgenstrahlen hervorgehoben werden. Wäre es allein eine Wirkung des Eiweißzerfalles müßte sich wenigstens eine ähnliche Wirkung durch Proteinkörpertherapie hervorrufen lassen. Dies ist bisher nicht der Fall. Auch die Behandlung mit

Arsen, Vaccine und selbst mit Radium tritt an Bedeutung bezüglich der Wirksamkeit der Röntgenstrahlen zurück. Immunbiologischen Vorgängen unter dem Einflusse der Röntgenstrahlen, wie sie bereits oben erwähnt sind, kommt sicherlich eine Bedeutung zu. Auch das Zurückgehen der Allgemeinsymptome unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung läßt sich so am besten erklären. Durch die erfolgreiche Röntgenbestrahlung tritt zweifellos, wenn auch meistens nur vorübergehend eine Kräftigung des Abwehrapparates ein. Ein objektives Maß für diese immunbiologischen Vorgänge fehlt vorläufig noch. Der Eiweißzerfall ist meines Erachtens bei dieser Wirkung wohl wesentlich beteiligt. Das Maß dieses Zerfalles kann jedoch nicht unter allen Umständen als Anhaltspunkt für die Wirkung der Röntgenbestrahlung und die Schwere der Erkrankung angesehen werden, da hier auch andere Faktoren eine Rolle spielen. Unsere Untersuchungen bezüglich des Serumeiweißes, der Senkungsgeschwindigkeit und des Reststickstoffes waren durchaus nicht eindeutig, als daß der durch die Bestrahlung hervorgerufene beschleunigte Gewebszerfall dadurch meßbar würde.

Die allgemeinen Wirkungen der Röntgenbestrahlung bei Lymphogranulomatose sind ähnlich denen, die sonst bei der Röntgenbestrahlung beobachtet sind. Die Vorgänge sind, da sie sich in manchen Fällen besonders ausgeprägt zeigen, geeignet, das ganze Problem der allgemeinen Röntgenstrahlenwirkung aufzurollen. Da dies jedoch über den Rahmen der Arbeit hinausgehen würde, und da eigene experimentelle Untersuchungen in genügender Zahl fehlen, soll nur auf einige besondere Beobachtungen und auf die Gefahren, welche sich bei zu starker Allgemeinwirkung ergeben, näher eingegangen werden. Veränderungen der innersekretorischen Drüsen und des autonomen Nervensystems sind vorläufig wenig bedeutungsvoll. Die Wirkung auf die Blutbildung und der unterstützende Wert (Bestrahlung des Knochenmarkes) ist schon erwähnt. Am wichtigsten scheint uns sonst der Eiweißstoffwechsel.

Die Gesamt-N-Ausscheidung der Patienten, die aus symptomatischen Indikationen bestrahlt werden (Morawitz, Lossen und Mahnert) war normal oder herabgesetzt. Bei Tierversuchen konnte bei großen Dosen (Warren, Whipple) eine Vermehrung der N-Ausscheidung festgestellt werden. Das Auftreten von Eiweißabbauprodukten im Blute kann heute als feststehend betrachtet werden. Wirkung auf das autonome Nervensystem und Umstimmung des Organismus sind ebenso wie bei der Proteinkörpertherapie und sonstigem Eiweißzerfall festgestellt worden. Auch die unmittelbare Gefäßwirkung, Strahlenentzündungen im Sinne Holthusens, wie wir sie bei einer Kranken beobachten konnten, ist unseres Erachtens als Folge des Auftretens der Eiweißabbauprodukte anzusehen. Es ist nur unserer Ansicht nach abzulehnen, einseitig die Parallele mit der Proteinkörpertherapie ziehen zu wollen. Die Röntgenbestrahlung ist komplizierter, betrifft mehrere Organe und hat eine besondere Einwirkung auf die immunbiologischen Vorgänge. Betrachtet man im Zusammenhange mit der Lymphogranulombestrahlung die günstige Röntgenbestrahlung auf die Zelle überhaupt, so findet man, daß gerade dort eine Besserung zu erwarten ist, wo die sonst normal ablaufenden Abwehrvorgänge durch eine lokale oder allgemeine Insuffizienz ins Stocken geraten sind. Die postoperstive Pneumonie z. B. reagiert vorzüglich auf Röntgenbestrahlung, die gewöhnliche Pneumonie dagegen weniger. Eine Stärkung der Abwehrtätigkeit des durch die Operation geschwächten Organismus durch die Röntgenbestrahlung ist unverkennbar,

zumal auch hier durch indirekte Bestrahlung Erfolge erreicht sind. Die subakute und chronische Entzündung erwies sich besonders günstig für die Bestrahlung. Die Röntgentherapie vieler anderer Erkrankungen auch der innersekretorischen Drüsen, die in den letzten Jahren immer mehr in das Indikationsgebiet hineingezogen sind, zeigt, daß die Röntgenbestrahlung auch hier eine wirksame, wenn auch noch schwierig zu handhabende Therapie darstellt.

VI. Schlußfolgerungen und Richtlinien der Röntgentherapie.

Aus dem Dargelegten geht hervor, daß bei der Lymphogranulomatose keine schematische Röntgenbestrahlung anzuwenden ist; hierbei sind nicht nur die Erfolge geringer sondern auch die Gefahren größer. Gegenteilige Mitteilungen über Erfolge bei systematischer Bestrahlung beruhen zumeist auf einem zu geringen Beobachtungsmaterial, in welchem sich aber viele außergewöhnlich günstig reagierende Fälle fanden. Ungünstige Fälle werden begreiflicherweise selten veröffentlicht.

Bei der Röntgenbestrahlung ist die mittelbare und unmittelbare Wirkung zu unterscheiden. Die Vorgänge bei der allgemeinen Röntgenstrahlenwirkung gehen wahrscheinlich über die Eiweißstoffwechsel vor sich. Die Röntgenbestrahlung hat jedoch eine besondere Wirkung, die sich gerade bei der Lymphogranulomatose von der Proteinkörperwirkung unterscheidet und wahrscheinlich immunbiologischer Art ist.

Auf Grund unserer Erfahrungen der Röntgentherapie der Lymphogranulomatose sind wir der Ansicht, daß die Röntgenbestrahlung der erkrankten Drüsen im ersten Stadium energisch durchgeführt werden muß. Es kommen hier naturgemäß in erster Linie die chronisch verlaufenden Fälle in Betracht. Dosen von 50—100% der HED. auf die erkrankten Drüsen sind angezeigt. Auch eine Bestrahlung der wahrscheinlich schon erkrankten benachbarten Drüsen und der häufig erkrankten retroperitonealen Drüsen ist zu empfehlen. Die weichen Drüsen reagieren bekanntlich wegen ihres Reichtums an hyperplastischem, strahlenempfindlichen Gewebe besser als die harten Drüsen, an denen schon eine Bindegewebsbildung eingesetzt hat. Eine schädliche Allgemeinwirkung ist im ersten Stadium der Erkrankung meistens nicht zu befürchten.

Im zweiten oder floriden Stadium und bei den mehr akut verlaufenden Erkrankungen ist die Bestrahlungstechnik schwieriger. Auch hier können meistens höhere Dosen gegeben werden, als vielfach angenommen wurde. Wir wandten Dosen von 30—70% der HED. auf die Oberfläche an; unter Umständen ist eine fraktionierte Bestrahlung angebracht. Die Empfindlichkeit ist nicht nur in jedem Einzelfalle verschieden, sondern wechselt auch häufig im Laufe der Erkrankung. Die Beobachtung des gesamten klinischen Zustandes, der Temperatur und des Blutbildes hat hier eine praktische Bedeutung. Patienten mit zunehmenden Drüsenschwellungen, mit Hauterscheinungen, Fieber, Eosinophilie usw. zeigen eine höhere allgemeine Empfindlichkeit. Je akuter und je ausgebreiteter die Erkrankung ist, desto vorsichtiger ist bei der Röntgentherapie vorzugehen. Eine bedrohliche Kompressionswirkung ist eigentlich nur bei größeren Drüsenschwellungen in der oberen Thoraxapertur zu befürchten. Trotzdem wird auch hier ein Versuch der Bestrahlung meistens nicht zu umgehen sein.

In dem dritten Stadium, in welchem kachektische Erscheinungen und Komplikationen in den Vordergrund treten, ist mit Rücksicht auf den labilen Gesamtzustand die Röntgentherapie nur vorsichtig durchzuführen. Eine adjuvierende und umstimmende Behandlung und ein einfaches Abwarten ist häufig angezeigt.

Im Vordergrund steht zur Zeit das Problem der Verhütung von Verschlechterungen und Schädigungen durch die Röntgenbestrahlung bei Lymphogranulomatose. Während lokale Röntgenschädigungen selten und heute wohl leicht zu verhüten sind, ist die Gefahr einer allgemeinen Röntgenschädigung bei den akuten Fällen und im Endstadium groß. Diese nachteiligen Erscheinungen unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung können verschiedener Art sein:

1. Bedrohliche Drüsenschwellungen, vor allem mit Kompression der Atmungsorgane.
2. Drüseneinschmelzungen mit Absceßbildung und Durchbruch in die Atmungs- und Verdauungswege.
3. Plötzliche starke Einschmelzungen mit Eiweißeinbruch in die Blutbahn.
4. Allgemeine Strahlenentzündung mit peripheren Gefäßschädigungen (Haut- und Schleimhautblutungen).
5. Allgemeine Kachexie und Blutschädigungen.

Was zunächst die Drüsenschwellung anbelangt, so scheint ihre Bedeutung hinsichtlich lebensgefährlicher Komplikationen eine Zeitlang überschätzt zu sein. Die außergewöhnlich großen Tumoren im vorderen Mediastinum werden oft auffallend gut ertragen. Eine Kompressionswirkung durch Schwellung nach Röntgenbestrahlung ist hier kaum zu befürchten. Ernster zu schätzen sind die Gefahren jedoch bei Lokalisation der Drüsenschwellung in der oberen Thoraxapertur. Bei einer vorsichtigen Bestrahlung — Probebestrahlung, fraktionierte Bestrahlung — verringern sich auch hier die Gefahren.

Der plötzliche starke Einbruch von Eiweißkörpern in die Blutbahn und nachfolgende Kachexie bedeuten wohl die größte Gefahr für den Kranken. Formen mit akutem Verlauf oder auch chronische im Exacerbationsstadium sind vorsichtig und mit genügenden Pausen zu bestrahlen. Eine sichere objektive Untersuchungsmethode, die über den Eiweißstoffwechsel bei diesen bestrahlten Kranken zuverlässig Auskunft geben könnte, gibt es heute noch nicht. Unsere Untersuchungen fielen bis heute negativ aus. Aus dem klinischen Bilde lassen sich jedoch Anhaltspunkte gewinnen. Schmelzen die Drüsen sehr schnell ein, muß sofort mit der weiteren Bestrahlung zurückgehalten werden und der Kranke im Bett unter den besten Bedingungen bleiben. Erst wenn völlige Erholung aufgetreten ist, kann eine weitere Bestrahlung vorgenommen werden. Hauptsächlich aus diesem Grunde verwerfen wir eine schematische Bestrahlung, sei es mit großen oder kleinen Dosen, ganz entschieden. Ein nach der Bestrahlung auftretendes Fieber muß ebenfalls von einer weiteren Röntgentherapie abhalten.

Haut- und Schleimhautblutungen sind keine häufigen Komplikationen. Sie sind zu befürchten bei den ausgesprochen stürmisch verlaufenden Fällen, bei welchen mit der Röntgenbestrahlung überhaupt am besten abgewartet wird.

Auch die plötzlichen Drüseneinschmelzungen gehören zu den seltenen Ereignissen. Unserer Ansicht nach spielen hier sekundäre Entzündungen eine

wesentliche Rolle. Wenn eine Drüse sich weich anfühlt und im Gegensatz zu den Drüsen in der Nachbarschaft auf Bestrahlung nicht zurückgeht, ist Vorsicht geboten und diese Drüse nicht mehr zu bestrahlen, da hier eine Einschmelzung mit verhängnisvollem Durchbruch in die Nachbarschaft zu befürchten ist.

Die Blutschädigungen sind nicht ganz zu vermeiden. Es hat sich aber gezeigt, daß das Blut außerordentlich regenerationsfähig ist. Bei dem starken Rückgang der Gesamtleukocyten und besonders der Lymphocyten ist Vorsicht geboten und für die nötige Erholung zu sorgen, ehe weiter bestrahlt wird. Zu wenig geachtet wird unserer Ansicht nach darauf, daß die bestrahlten und geschwächten Kranken infolge ihrer verringerten Widerstandskraft vielen Gefahren und Infektionen ausgesetzt sind. Größte Schonung (Bettruhe) ist erforderlich.

Die bei der Brustbestrahlung gerade häufig auftretenden Katererscheinungen sind oft zu vermeiden. So lassen sich die Tumoren im vorderen Mediastinum gut tangential bestrahlen, ohne daß selbst bei größeren Dosen Katererscheinungen auftreten. Die Raumdosis wird bei den geschwächten Kranken noch zu wenig bewertet.

Es bestehen somit eigentliche Kontraindikationen nicht. Die Röntgenbestrahlung ist neben der Radiumbehandlung, richtig angewandt, immer noch die beste Behandlungsmethode. Lediglich bei den stürmisch verlaufenden Krankheitsfällen ist es zuweilen besser, die Röntgenbestrahlung überhaupt nicht anzuwenden. Ebenso ist es natürlich nicht angebracht, eine Röntgenbestrahlung vorzunehmen, wenn neben der Lymphogranulomatose noch ernste andere Krankheitserscheinungen vorliegen.

Richtlinien für die Röntgentherapie der Lymphogranulomatose.

1. Frühzeitige Diagnose; Röntgenuntersuchung des Brustraumes und des Magen-Darmkanales; Exstirpation einer weichen, in Schwellung begriffenen Drüse vor Einleitung der Röntgenbestrahlung; auch bei negativem histologischen Befunde ist in Anbetracht der relativen Häufigkeit der Lymphogranulomatose im Alter von 20—40 Jahren der Verdacht auf eine lymphogranulomatöse Erkrankung nicht fallen zu lassen. Wiederholung der histologischen Untersuchung.

2. Bestrahlung der erkrankten Drüsen und der Drüsen in der Nachbarschaft. Gehen die Krankheitserscheinungen nicht zurück, ist an eine Erkrankung der mediastinalen und retroperitonealen Drüsen zu denken; zuweilen beruhen die Krankheitserscheinungen vor allem im Spätstadium auf sekundären entzündlichen Erscheinungen oder sonstigen Komplikationen (Pleuritis, Tuberkulose); es ist dann nur eine vorsichtige Bestrahlung erlaubt.

3. Keine unnötige Bestrahlung des gesunden lymphatischen Gewebes und des Brust- und Bauchraumes.

4. Die Höhe der anzuwendenden Dosis richtet sich nach der Art des Krankheitsverlaufes, nach dem Krankheitsstadium, nach der Ausbreitung der Erkrankung und der individuell und zeitlich verschiedenen Reaktionsempfindlichkeit. Je akuter und je ausgebreiteter die Erkrankung ist, und je mehr Erscheinungen von Überempfindlichkeit vorhanden sind, desto vorsichtiger ist zu dosieren.

5. Neben der regelmäßigen Messung der Temperatur ist das Blutbild eine brauchbare Therapiekontrolle. Es ist zu beachten, daß bei einer intensiven Bestrahlung noch eine weitere Verschlechterung des Blutbildes eintritt, so daß der Kranke gefährdet und schonungsbedürftig ist. Im übrigen besteht meistens eine weitere gute Blutgeneration.

6. Einen ungefähren Anhaltspunkt für die Höhe der Bestrahlungsdosis bietet das Krankheitsstadium:

Stadium	Histologischer Befund	Blutbild	Höhe der Wirkungs-dosis
I	Wenig charakteristisches hyperplastisches Granulationsgewebe	normale oder leicht erhöhte Leukocytenzahl mit Lymphocytose	50—80% HED.
II	Charakteristischer histologischer Befund	Hyperleukocytose mit wechselnder Lymphocytenzahl	30—70% HED. u. U. fraktioniert aber mit kurze Pausen (2—5 Tage)
III	Bindegewebsbildung Hyalinisierung, Nekrosen	normale oder leicht erhöhte Leukocytenzahl, Lymphopenie	fraktionierte Dosen. Umstimmende und adjuv. Behandlung

7. Regelmäßige Kontrolle der bestrahlten Kranken. Frühzeitige Erkennung des Rezidivs: allgemeine Krankheitserscheinungen Hautjucken, Anstieg der Leukocyten, Auftreten von Eosinophilen usw., Feststellung des Ortes der neuen Erkrankung. Beachtung sekundärer Erscheinungen.

8. Vorsichtige Bestrahlung im Spätstadium. Knochen- und Milzreizbestrahlung. Bei großen isolierten Tumoren, welche im Gegensatz zu den Nachbar-drüsen auf Bestrahlung nicht zurückgehen, besteht die Gefahr des Zerfalles und starker toxischer Allgemeinwirkungen.

9. Bei allen Mitteilungen von einzelnen Bestrahlungen sind Angaben über den Beginn der Erkrankung, über den Zeitpunkt des Einsetzens der Röntgentherapie und über den Ausgang von wesentlicher Bedeutung, um die einzelnen Erfolge hinsichtlich ihrer Dauer vergleichen zu können.

10. Neben der Röntgentherapie ist eine zweckmäßige Allgemeinbehandlung nicht zu vernachlässigen. Genügende Erholungspausen nach angreifender Bestrahlung.

X. Encephalitis im Kindesalter.

Von

A. Eckstein - Düsseldorf.

Mit 56 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	494
Einleitung	504
I. Die epidemische Encephalitis	506
1. Epidemiologie	506
2. Klinik der epidemischen Encephalitis. Akute Encephalitis	510
a) Die hypersomnisch-ophthalmoplegische Form	513
b) Die irritative hyperkinetische Form	517
c) Die atypische Form	519
II. Die chronische Encephalitis und die postencephalitischen Erscheinungen	526
III. Encephalitisepidemien anderer Genese	535
IV. Die sporadische Encephalitis	542
V. Die parainfektösen Encephalitiden	566
VI. Die Vaccinationsencephalitis (Die postvaccinale-paravaccinale Encephalo-Myelitis)	579

Literatur.

- Acuna: Die Encephalitis lethargica beim Kind. *Semana méd.* **32**, 945 (1925).
- Albrecht: Der anethische Symptomenkomplex. *Abh. Neur. usw.* **1921**, 12.
- Aldrik: Aphasia in acute Disease with report of a case complicating small-pox. *Amer. J. med. Sci.*, März **1903**.
- Anderson: The sequelae of epidemic encephalitis in childhood with notes on the prognosis as regards complete recovery. *Quart. J. Med.* **16**, Nr 63 (1923).
- Andreoff: Seltene Atemstörung nach Encephalitis, verbunden mit Poliurie und Wachstumsstörungen. *Clin. bulg.* **1**, 191 (1928).
- Andrew: Psychopathogenetische Probleme bei Encephalitis. *Z. Neur.* **99**, 271 (1925).
- Anton: Zur krankhaften Charakterabartung bei Kindern nach Encephalitis epidemica. *Z. Kinderforschg* **28**, H. 1 (1923).
- Arnheim: Über die nervösen Komplikationen des Keuchhustens. *Arch. Kinderheilk.* **50** (1909).
- Ash: Gesichtspunkte von akuter Poliomyelitis und epidemischer Encephalitis im Kindesalter. *Arch. of Pediatr.* **42**, 68 (1925).
- Astwazaturow: Epidemische Encephalitis (russisch). Petrograd 1923.
- Auden: Behaviour changes supervening upon encephalitis in children. *Lancet* **203**, Nr 18 (1922).
- Baginski: Lehrbuch der Kinderkrankheiten 1892.

- Balaban: Erkrankungen des Fötus an epidemischer Encephalitis. *Jurnal po izuzeniju rabnego detskogo vozrasta* **3**, Nr 4/5, 352—357 (1925).
- Barbier: A propos de plusieurs cas d'encéphalite léthargique. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **19**, Nr 1, 31 (1921).
- Bardach: Über Encephalitis epidemica bei Kindern. *Mschr. Kinderheilk.* **22**, H. 3 (1921).
- Bedingfeld: A case of mumps encephalitis. *Lancet* **212**, 11, 543.
- Behmack: Eigentümliche Atemstörung bei chronischer Encephalitis epidemica im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **32**, 226 (1926).
- Benedikt: *Virchows Arch.* **68**.
- Berghinz: Sindromi varie dell'encefalite epidemica nel bambino. *Pediatr. prat.* **2**, 1 (1926).
- Bernstein: Tuberkulöse Meningitis unter dem Bild der epidemischen Encephalitis. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1915 (1924).
- Blasi: Contributo allo studio istopatologico dell'encefalite a decorso acutissimo. *Pediatria* **34**, 961 (1926).
- Boenheim: Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten. *Erg. inn. Med.* **28**, 598 (1925).
- Böhmig: Psychische Veränderungen bei Kindern im Gefolge von epidemischer Encephalitis. *Arch. f. Psychiatr.* **69**, H. 1—3 (1923).
- Bokay, v.: Das Auftreten von Schafblättern unter eigenartigen Umständen. *Arch. Kinderheilk.* **1892**.
- Bolsi: Das psychopathische Syndrom bei Kindern und Jugendlichen nach Encephalitis epidemica. *Riv. Pat. nerv.* **29**, 142 (1924).
- Bonaba: Encephalitis nach Masern. *Arch. lat.-amer. Pédiatr.* **19**, 868 (1925).
- Bond, Carl D. und G. E. Partridge: Postencephalitische Charakterveränderungen bei Knaben und ihre Spitalbehandlung. *Amer. J. Psychiatr.* **6**, Nr 1, 25—103 (1926).
- Bonhoeffer: Psychische Residuärzustände nach Encephalitis epidemica bei Kindern. *Klin. Wschr.* **1446**, Nr 29 (1922).
- Brdlik: Epidemie (Beginn im Februar und März) mit eigenem klinischen Bild. *Čas. lék. čes.* **59**, 575 (1920).
- Encephalitis epidemica des Kindesalters. *Čas. lék. čes.* **60**, Nr 8, 89—94 (1921).
- Brock: Über Systematik und Klinik meningoencephaler Krankheitszustände im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **1926**, Nr 40, 552.
- Brown und Symmers: Acute serous encephalitis. A newly recognized disease of children. *Amer. J. Dis. Childr.* **29**, 174 (1926).
- Bücklers: Zur Kenntnis der akuten primären hämorrhagischen Encephalitis (Trismus). *Arch. f. Psychol.* **24**.
- Bullmann: A case of epidemic myoclonic encephalitis with recovery. *Lancet* **199**, 1093 (1920).
- Bychowski: Zur Pathogenese der eigenartigen Schlafstörungen nach Encephalitis lethargica. *Z. Neur.* **76**, 508 (1922).
- Ciampi, Lanfranco und Arturo Ameghino: Über einen wichtigen gerichtlich-medizinischen Gesichtspunkt bei der Encephalitis lethargica des Kindes. *Rev. Criminologia etc.* **13**, Nr 73, 12—31 (1926).
- Claude und Robin: Le syndrome mental post-encéphalitique de l'enfant et la nation de dégénérescence mentale. *Ann. méd. Psychol.* **82**, 407 (1924).
- Clay: Mental and behavior changes in children following encephalitis. *J. Michigan State med. Soc.* **22**, Nr 1 (1923).
- Collin und Réquin: Séquelles psychiques de l'encéphalite épidémique chez les enfants. *Arch. Méd. Enf.* **26**, 5 (1923).
- Combe male, F.: Contribution à l'étude des troubles paralytiques et ataxiques de la parole consécutifs à la variole; leur fréquence leur pathogénie. *Arch. gén. Méd.*, Juni **1892**, 641.
- Comby, J.: Les encéphalites aiguës chez les enfants. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **19**, 40 (1921).
- Curschmann: *Ziemssens Handbuch* Bd. 2, Teil 2. Pocken.
- DanadschiEFF: Zur Klinik der Folgezustände der Encephalitis lethargica. *Z. Neur.* **68**, 1 (1921).
- Dauber: Zur Lehre von der Poliomyelitis anterior. *Z. Nervenheilk.* **4** (1893).

- Deicher: Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1928**, H. 54, 191.
- Demole: Encéphalite léthargique ophthalmoplegie interne totalement. Rév. med. Suisse rom. **40**, 344 (1920).
- Dietrich: Zur sozialen Bedeutung der Encephalitis epidemica. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **3**, H. 1 (1923).
- Doerr und Schnabel: Herpes- und Encephalitisvirus. Schweiz. med. Wschr. **1921**, Nr 20.
- Duzár und Baló: „Encephalitis epidemica“ — Endemie an einer Säuglingsabteilung. Jb. Kinderheilk. **99**, 209 (1922).
- Dynkin: Klinik der epidemischen Encephalitis bei Kindern. Vrač. Delo (russ.) **9**, 402 (1926).
- Ebaugh: Zwei Fälle von akuter Encephalitis in einer Familie. Amer. J. Dis. Childr. **27**, 230 (1924).
- Ebstein: Einige Bemerkungen über die sog. Nona. Berl. klin. Wschr. **1891**, Nr 41.
- Economio: Die Encephalitis lethargica. Jb. Psychiatr. **38**, 253 (1917).
— Z. Neur. **95**, H. 1/2.
- Eichhorst: Über Erkrankungen des Rückenmarks bei Menschenpocken. Dtsch. Arch. klin. Med. **111** (1913).
- Fanconi: Beiträge zum Scharlachproblem. Beih. zu Jb. Kinderheilk. H. 13.
- De Fano und Ingleby: Histopathologische Befunde in einem unverdächtigen Fall von chronischer Encephalitis epidemica bei einem Kinde. J. of Path. **27**, 349 (1924).
- Feer: Jahresbericht des Kinderspitals in Zürich 1920.
— Herpes zoster und Varicellen. Schweiz. med. Wschr. **1920**, Nr 3.
- La Fétra: Epidemic encephalitis lethargica. Arch. of Pediatr. **37**, 388 (1920).
- Finkelstein: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten 3. Aufl., S. 498. 1924.
- Fleck: Folgezustände nach Encephalitis epidemica bei Jugendlichen. Arch. f. Psychiatr. **79**, 5 (1927).
- Forest: Akuter cerebraler Tremor des Kindesalters. Mschr. Kinderheilk. **8**, 84 (1909).
- Galli, P.: Le complicazioni nervose della varicella: due casi di atassia cerebellare acuta. Pediatria **33**, H. 13, 681—699 (1925).
- Ganghofer: Über cerebrale spastische Lähmungen im Kindesalter. 1894.
- Gildemeister und Herzberg: Experimentelle Untersuchungen über Herpes. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 40.
- Glanzmann: Die nervösen Komplikationen der Varicellen, Variola und Vaccine. Schweiz. med. Wschr. **57**, Nr 7, 145 (1927).
- Glaser: Encephalitis epidemica mit Krämpfen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **32**, 289 (1926).
- Goodhart, Smith und Cottrell: Folgezustände von Encephalitis epidemica. J. amer. med. Assoc. **84**, 32 (1925).
- Gordon: Akute hämorrhagische Encephalitis nach Varicellen. Amer. J. Dis. Childr. **28**, 589 (1924).
- Gottstein: Die Encephalitis lethargica. Erg. Hyg. **5**, 394 (1922).
- Grósz und Goldberger: Chronische Formen der Encephalitis epidemica im Kindes- und Jünglingsalter. Gyógyászat (ung.) **1923**, Nr 48—50.
— — Die chronischen Formen der Encephalitis epidemica im Kindes- und jugendlichen Alter. Jb. f. Kinderheilk. **104**, 321 (1924).
- Grünstein: Die lethargische Encephalitis (russisch). Woronesz 1923.
— Über Schlafzentren. Med. Mysl' (russ.) **1923**.
- Grüter: Experimentelle und klinische Untersuchungen über den sog. Herpes corneae. Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 398 (1920).
- Gurewitsch: Über Charakterveränderungen bei Kindern im Zusammenhang mit organischen Erkrankungen des Gehirns (russisch). Fragen aus der Pädologie und Kinderpsychoneurologie, Moskau 1924.
- Hall: Die Geistesstörungen bei epidemischer Encephalitis des Kindesalters. Brit. med. J. **1925**, 110.
- Halliday: Diagnostische Schwierigkeiten in der akuten Phase der epidemischen Encephalitis. Lancet **208**, 763 (1925).

- Hamel und Merland: Séquelles d'encéphalite épidémique. *Presse méd.* **30**, Nr 97 (1922).
- Happ und Blackfan: Insomnia following akute epidemic (lethargic) encephalitis in children. *J. amer. med. Assoc.* **75**, Nr 20 (1920).
- und Mason: Epidemic encephalitis. *Bull. Hopkins Hosp.* **32**, Nr 363, 137 (1921).
- Häßler: Über eine metapoliomyelitische kleine Encephalitisepidemie. *Tagg. sächs.-thür. Kinderärzte* 16. Dez. 1928 (briefliche Mitteilung).
- Hauptmann, A.: „Der Mangel an Antrieb“ von innen gesehen. *Arch. f. Psychiatr.* **66**, 615 (1922).
- Henoch: Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 7. Aufl.
- Heubner: Lehrbuch der Kinderkrankheiten Bd. 1, S. 593, 1903. Leipzig: Verlag Barth.
- Heuyer: 14 Fälle von postencephalitischen Perversionen. *Arch. Méd. Enf.* **29**, 279 (1926).
- Heymann: Zur Frage der Beziehungen zwischen dem Pocken- und dem Herpesvirus. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 11.
- Heymanowitsch: Epidemische Encephalitis. *Wratsch. Djelo* (russ.) **1922**, Nr 25/26.
- Hirsch, Albert: Encephalitis lethargica bei einem 11 Wochen alten Säugling. *Münch. med. Wschr.* **67**, Nr 15, 428 (1920).
- Hofstadt: Über die Spätschäden der epidemischen Encephalitis im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **2**, Nr 37/38 (1923).
- Über eine eigenartige Form von Schlafstörung im Kindesalter als Spätschaden nach Encephalitis epidemica. *Münch. med. Wschr.* **1920**, 1400—2.
- Beiträge zur Kenntnis der Encephalitis epidemica im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **29**, 190 (1921).
- Hohmann: Postencephalitic behavior disorders in children. *Bull. Hopkins Hosp.* **33**, Nr 380 (1922).
- Homburger, A.: Psychopathologie des Kindesalters. Berlin: Julius Springer 1926.
- Horwitt: Encephalitis as a complication of measles. *Ref. Zbl. Neur.* **41**, 233 (1925).
- Hußler und Spatz: Die „Keuchhustenklampsie“. *Z. Kinderheilk.* **38**, 428 (1924).
- Iribarne: Encephalitis lethargica. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **14**, 344 (1920).
- Janecke: Ein Fall von postencephalitischer Schlafstörung. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, Nr 50.
- Jáureguy: Postencephalitischer Hemi-Parkinsonismus. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **19**, 815 (1925).
- Jochims: Zur Keuchhusten-Encephalopathie. *Z. Kinderheilk.* **1928**, 326.
- Jones und Raphael: The psychiatric features of so-called lethargic encephalitis. Case reports and a review of the literature. *Arch. of Neur.* **5**, 150 (1921).
- Jörger, jun.: Ergebnisse einer Rundfrage über Kinder mit postencephalitischen Schädigungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1924**, 679.
- Kahlmeier: Zur Klinik der Encephalitis epidemica (lethargica). *Münch. med. Wschr.* **68**, 669 (1921).
- Kaneko und Aoki: Über die Encephalitis epidemica in Japan. *Erg. inn. Med.* **34**, 342 (1928).
- Kassowitz: Die Unität der Variola und Varicella. *Jb. Kinderheilk.* **6**, 160 (1873).
- Kemkes und Saenger: Über Encephalitis des Kindes. *Mtschr. Kinderheilk.* **32**, 335 (1926).
- Kirschbaum: Über Persönlichkeitsveränderungen bei Kindern infolge epidemischer Encephalitis. *Z. Neur.* **73**, H. 4/5.
- Kleist: Zur Auffassung der subcorticalen Bewegungsstörungen. *Arch. f. Psychiatr.* **59** (1918).
- Krabbe: Varicellamyelitis. *Brain* **48**, 535 (1925).
- Kramer: Encephalitis nach Masern. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **73** (1928).
- Kramer, E.: Zur Kasuistik der Encephalitis acut. non supp. nach akuten Infektionskrankheiten bei Kindern. *Schweiz. med. Rdsch.* **20**, Nr 29/30 (1920).
- Kwint (Charkow): Beiträge zur Klinik und Pathogenese der Folgeerscheinungen von epidemischer Encephalitis bei Kindern. *Z. Kinderheilk.* **1926**, Nr 40, 678.
- Lange, Cornelia de: Encephalitis epidemica im und um das erste Lebensjahr. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **68**, 2629 (1924).
- Langer (Prag): Über symptomatische Paralysis agitans bei Kindern nach Encephalitis epidemica. *Jb. Kinderheilk.* **96**, 62 (1921).

- Lenhartz: Beitrag zur Kenntnis der akuten Koordinationsstörungen nach akuten Erkrankungen (Ruhr). *Berl. klin. Wschr.* **1883**, 312.
- Leone: Betrachtungen über 100 Fälle von infektiöser Encephalitis, *Note Psychiatr.* **13**, 13 (1925).
- Lermann: Über Charakterveränderungen bei Jugendlichen im Sinne der Psychopathie nach Encephalitis epidemica. *Z. Neur.* **86**, H. 1/2 (1923).
- Levaditi, C. und S. Nicolau: L'immunité dans les ectodermoses neurotropes. *Herpès encéphalite. Ectodermoses neurotropes 1922.*
- Lévy: Contribution à l'étude des manifestations tardives de l'encéphalite epidemique, Paris 1922.
- Sur la contagion de l'encéphalite léthargique. Attente successive des trois enfants d'une même famille. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **36**, 1007 (1920).
- Levy: Erfahrungen mit Meningokokkenserum. *Klin. Jb.* **1908**.
- Die Bedeutung der Mastixreaktion in der Pädiatrie. *Mshr. Kinderheilk.* **1925**, Nr 30, 33.
- Lewis, King und Dinagar: Epidemic encephalitis: Observation on a series of five cases; autopsy findings; predominating symptomatology; relation to influenza; personal conclusions. *Amer. J. med. Sci.* **161**, Nr 6, 831—45 (1921).
- Leyser: Untersuchungen über die Charakterveränderungen nach Encephalitis epidemica. *Arch. f. Psychiatr.* **72**, 552 (1924).
- Lowenburg und Schaller: Hämorrhagische Masern mit Encephalitis. *Arch. of Pediatr.* **43**, 73 (1926).
- Löwenstein: Kritisches Sammelreferat über das Herpesvirus. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, Nr 17/18.
- Lüthje, H.: Akute cerebrale Ataxie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **1902**, Nr 22.
- Lust: Die paramorbillöse Encephalitis und ihre Folgen. *Mshr. Kinderheilk.* **34**, 284 (1926).
- Über paramorbillöse Encephalitis und ihre Folgen. *Münch. med. Wschr.* **74**, 96 (1927).
- Magni: Intorno ad una rara forma di contrattura degli arti osservata in un malato affetto da parinsonismo post-encefalitico. *Riv. Pat. nerv.* **31**, 46 (1926).
- Mairinger, E.: Variola. In Kraus und Brugsch Bd. 2, Teil 2.
- Malikin: Zur Psychopathologie der epidemischen Encephalitis. *Med. Mysl' (russ.)* **1923**, Nr 9/10.
- De Mare: Encephalitis nach Masern. *Pediatria* **35**, 1182 (1927).
- Margulis: Akute Encephalitis, epidemische und sporadische (russ.). Moskau 1924.
- Marinesco: Encéphalite épidémique. *Revue neur.* **1921**, 1055.
- Mauthner, O.: Encephalitis hämorrhagica nach Masern; ferner Kleinhirnsabsceß und Masernotitis. *Mshr. Ohrenheilk.* **59**, 672 (1925).
- Mayerhofer - Grünbüchel: Encephalitis nach Parotitis epidemica. *Wien. klin. Wschr.* **37**, Nr 45, 1165 (1924).
- Meggendorfer: Chronische Encephalitis epidemica. *Z. Neur.* **79**, H. 1/2 (1922).
- Meijer: Ein Fall von Encephalitis lethargica. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **65**, 2819 (1921).
- Menko: Choreiforme Bewegungen nach Varicellen. *Dtsch. med. Wschr.* **1899**.
- Mensi: Polimorfismo clinico dell'encefalite epidemica nell'età infantile. *Clin. pediatr.* **3**, H. 7, 229 (1921).
- Mettenheim, V.: Encephalitis epidemica im Kindesalter. *Erg. Med.* **9**, 1 (1926).
- Meyer, L. F.: Referat (Dtsch. Ges. Kinderheilk.). *Mshr. Kinderheilk.* **34** (1926).
- Mikulowski: Syndrome rare opso-myoclonique observé chez un enfant cours d'une encéphalite. *Arch. Méd. Enf.* **29**, 279 (1926).
- Miller und Davidson: The nervous complications of varicella. *Brit. J. Childr. Dis.* **1914**.
- Misasi: Epidemische Encephalitis. *Pediatria* **33**, 1 (1925).
- Mittasch: Über die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Encephalitis epidemica, lethargica und choreatica. *Med. Klin.* **1921**, Nr 5.
- Morquio: Neue Fälle von Encephalitis epidemica; Chorea und Encephalitis. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **14** (1920).
- Mosse: 2 Fälle von akuter Gehirndegeneration nach Masern. *Jb. Kinderheilk.* **112**, 273 (1926).
- Moy: Otites varicelleuses. Thèse de Lyon **1906**.

- Naville: Revue générale sur les Séquelles Cliniques de la récent Epidémie d'encéphalite léthargique. *Schweiz. Arch. Neur.* **11**, H. 1 (1922).
- Neal: Epidemic or lethargic encephalitis in children. *Arch. of Pediatr.* **36**, 293 (1919).
- Experience with more than one hundred cases of epidemic encephalitis in children. *J. amer. Assoc.* **77**, 212 (1921).
- Neal und Appelbaum: Encephalitis associated with measles. *Journ. amer. Assoc.* **88**, 1552 (1927).
- Netter: Enseignements tirés de l'analyse de soixante-dix observations d'encéphalite léthargique. *Zbl. Kinderheilk.* **9**, 319 (1921).
- Beitrag zur Pathologie der Varicellen. *Arch. Kinderheilk.* **30** (1900).
- Neurath: Zu den postinfektiösen Cerebrallähmungen im Kindesalter. *Sitzg Wien. Clubs* **1895**.
- Die Rolle des Scharlachs in der Ätiologie der Nervenkrankheiten. *Erg. inn. Med.* **9**, 103 (1912).
- Die nervösen Komplikationen und Nachkrankheiten des Keuchhustens. *Obersteiners Arb. neurol. Inst. Wien* **11**, 258 (1904).
- Neustadt: Psychopathologie der Encephalitis. Folgezustände bei Jugendlichen. *Klin. Wschr.* **5**, 1800 (1926).
- De Nigris: Osservazioni sopra un caso perspicuo di encephalite epidemica cronica infantile a tipo psicastenico. *Arch. di Neur.* **7**, H. 3, 305 (1926).
- Nyssen: A propos de l'encéphalite épidémique chez l'enfant. *J. de Neur.* **25**, 462 (1925).
- Oppenheim, H.: Die Encephalitis. Aus Nothnagel, spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 9, Teil 2. Wien: Alfred Hölder 1897.
- Péhu, Barre und Déchaume: Akute hämorrhagische tuberkulöse Encephalitis. *Lyon méd.* **134**, 118 (1924).
- Péhu und Bonafe: Les reliquats de l'encéphalite épidémique chez l'enfant. *J. Méd. Lyon* **4**, Nr 74 (1923).
- Pelewin: Zur Klinik epidemischer Encephalitis bei Kindern. *Moskov. med. Ž.* **1925**, Nr 6, 42.
- Pelford: Encephalitis lethargica beim Kinde. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **14** (1920).
- Perlmann und Junitzkaja - Syryschtschewa: Besonderheiten der Psyche bei post-encephalitischem Parkinsonismus und ihre psychologische Bedeutung. *Neurol. Bemerkungen* **2**, Baku 1923.
- Pette: Die epidemische Encephalitis in ihren Folgezuständen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **76**, H. 1/4.
- Pfaundler, v.: *Münch. Ges. Kinderheilk.* 20. Mai 1920.
- Pipping: Im Kinderkrankenhaus Helsingfors beobachtete Fälle von Encephalitis lethargica. *Finska Lak.sällsk. Hdl.* **62**, 659 (1920).
- Progulski und Groeblova: Über eine eigentümliche nyktambulische Verlaufsform der epidemischen Encephalitis bei Kindern. *Münch. med. Wschr.* **68**, 431 (1921).
- Quest: Zur Frage der Pathogenese der Polioencephalitis epidemica. *Jb. Kinderheilk.* **96**, 324 (1921).
- Rabinowitsch: Ein Fall von epidemischer Encephalitis mit klinischen Symptomen der Wilsonschen Krankheit. *Z. Neur.* **94**, 478 (1925).
- Redlich: 4 Kranke mit geheilter Encephalomyelitis. *Münch. med. Wschr.* **13**, 568 (1927).
- Ein Fall von Masernencephalitis. *Z. f. Kinderheilk.* **1927**, Nr 43, 178.
- Reiche: Keuchhustenkrämpfe. *Z. Kinderheilk.* **25**, 28 (1920).
- Reichle: Eine Studie von 23 Fällen von Encephalitis lethargica bei Kindern. *Arch. of Pediatr.* **42**, 292 (1925).
- Reimold, W.: Über encephalitische Syndrome im Verlaufe von Infektionskrankheiten. *Mschr. Kinderheilk.* **1927**, Nr 37, 33.
- Rhein und Ebaugh: Affektstörungen als Folge der akuten epidemischen Encephalitis bei Kindern. *Amer. J. Psychol.* **3**, 791 (1924).
- Robin: Troubles mentaux consécutifs à l'encéphalite léthargique chez les enfants. *Presse méd.* **30**, Nr 97 (1922).

- Rose: A case of „epidemic“ encephalitis. *J. of Neur.* **1**, Nr 3, 233—235 (1920).
- Rosenhain: Zur Symptomatologie und Therapie der Encephalitis epidemica. *Z. Neur.* **68**, 214 (1921).
- Rütimeyer: Über postencephalitische Schlafstörungen. *Schweiz. med. Wschr.* **51**, 7 (1921).
- Rund: Zur Klinik der Encephalitis epidemica im frühen Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **101**, 175 (1923).
- Sahli: Variola und Varicellen. *Schweiz. med. Wschr.* **1925**.
- Salmon: Mecanisme pathogénique du s. parkinsonien. *Revue neur.* **1**, Nr 2 (1924).
- Schädlich: „Encephalitis im Verlaufe von Morbillen“. Inaug.-Diss. Breslau 1928.
- Schäfer: Beitrag zur Klinik der Folgezustände der Encephalitis. *Mschr. Kinderheilk.* **1922**, Nr 23, 626.
- Schick: Aussprache (Dtsch. Ges. Kinderheilk.). *Mschr. Kinderheilk.* **34** (1926).
- Schepers: Ein Fall von Nervenaffektion bei Masern. *Berl. klin. Wschr.* **1872**, 517.
- Schminke: Encephalitis interstitialis Virchow mit Gliose und Verkalkung. *Jb. Kinderheilk.* **95**, 119 (1921).
- Seletzky: Encephalitis chronica disseminata (russisch). *Wratsch. Djelo* **1922**, Nr 13/14.
- Siegmund: Zur pathologischen Anatomie der herrschenden Encephalitis epidemica. *Berl. klin. Wschr.* **1920**, Nr 22.
- Siegrist: Herpes labialis. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **65**, 104 (1920).
- Simson: Epidemische Encephalitis im Kindesalter. *Zurnal po izuoniju rennego detskogo vozrasta* **3**, Nr 4/5, 357 (1925).
- Skoog: Measles: brain complications. *J. amer. med. Assoc.* **74** (1920).
- Smith und D. C. Wharton: *Amer. J. Dis. Childr.* **445** (1915).
- Spielmeyer: Lehrbuch der Histopathologie des Nervensystems 1922.
- Die Kleinhirnveränderung beim Typhus in ihrer Bedeutung für die Pathologie der Hirnrinde. *Münch. med. Wschr.* **26** (1919).
- Über einige Beziehungen zwischen Ganglienzellveränderungen und gliösen Erscheinungen, besonders am Kleinhirn. *Z. Neur.* **54**, 1 (1920).
- Der gegenwärtige Stand der Epilepsieforschung. III. Teil: Anatomisches. *Z. Neur.* **88**, 360 (1924).
- Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems, 2. Aufl. Springer 1914.
- Stadelmann: Zur Symptomatologie und Differentialdiagnose der Polioencephalitis epidemica im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **19**, 294 (1921).
- Stæhlin-Löffler: Encephalitis epidemica s. lethargica. *Handbuch Stæhlin-Löffler*, Bd. 1.
- Steiner: Was lehrt uns die Encephalitis lethargica? *J. ärztl. Fortbildg* **18**, H. 5, 5 (1927).
- Steinfeld, Else: Inaug.-Diss. Leipzig 1923.
- Stiefler: Zur Klinik der Encephalitis lethargica. *Wien. klin. Wschr.* **33**, 286 (1920).
- Stern: Die epidemische Encephalitis. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.
- Stoß, M.: Über meningeale Reaktion und akute seröse Meningitis im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **105**, 345 (1924).
- Akute Encephalitis im Kindesalter. Eine selbständige Infektionskrankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1926**, Nr 31.
- Strümpell: Über die akute Encephalitis der Kinder. *Jb. Kinderheilk.* **22** (1884).
- Swoboda: *Mitt. Ges. inn. Med. Wien* **4**, 163 (1905).
- Tanaka: Über die foudroyant verlaufende Kinderdysenterie und Ekiri. *Mitt. med. Fak. Fukuoka* **9**, 139 (1924).
- Tham: Fälle von Varicellen. *Jb. Kinderheilk.* **25**, H. 1/2 (1892).
- Thewaldt: Encephalitis im Anschluß an eine Paratyphus-B-Erkrankung im Säuglingsalter. *Mschr. Kinderheilk.* **39**, 271 (1928).
- Thiele: Zur Kenntnis der psychischen Residuärzustände nach Encephalitis epidemica bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere der weiteren Entwicklung dieser Fälle. *Mschr. Psychiatr.* **1926**, Beih. **36**, 1—100.
- De Toni: Sulla meningite da varicella. *Polielicino* **31**, H. 44 (1924).
- Tranjen: Die sog. „Nona“. *Berl. klin. Wschr.* **1890**, Nr 22.

- Tomescu und Ionescu: Charakterstörungen bei Kindern nach Encephalitis epidemica. Spitalul (rum.) **45**, 138 (1925).
- Trömmner: Das Problem des Schlafes. Bergmann 1912.
- Vermeulen: Encephalitische psychische Störungen bei einem Kinde. J. de Neur. **25**, 635 (1925).
- Virchow: Über kongenitale Encephalitis und Myelitis. Virchows Arch. **38**.
— Über kongenitale interstitielle Encephalitis. Virchows Arch. **44**.
- Voigt: Zur Kasuistik der Encephalitis epidemica im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **21**, 156 (1921).
- Voudouris: Encéphalite léthargique chez un nourrisson de trois mois et demi. Arch. Méd. Enf. **28**, 433 (1925).
- Walsh, Thomas: Postencephalitis obesity. Report of cases. J. amer. med. Assoc. **87**, 5, 305—307.
- Walter: Über Schlafstörungen nach Grippe. Med. Klin. **17**, 245 (1921).
- Weidner: Die kindliche Charakterentartung nach epidemischer Encephalitis und ihre Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **51**, 1731 (1925).
- Werner: Was wird aus den Encephalitiskindern? Z. Neur. **107**, 231 (1927).
- Weston: Case of encephalitis lethargica. Arch. of Pediatr. **38**, 103 (1921).
- Westphal, C.: Über eine Affektion des Nervensystems nach Pocken und Typhus. Arch. f. Psychiatr. **3**, 376 (1872).
- Wickmann, Iwan: Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit. Verlag S. Karger, Berlin 1907.
- Winther: Psychische Störungen nach Encephalitis epidemica, besonders bei Kindern. Ugeskr. Laeg. (dän.) **85**, Nr 5 (1923).
- Winnicott und N. Gibbs: Encephalitis nach Windpocken und Pockenimpfung. Brit. J. Childr. Dis. **23**, April bis Juni, 107 (1926).
- Wohlwill: Über Masernencephalomyelitis. Zbl. Neur. **46**, 560 (1927).
- Wölfling: Über Charakterveränderungen nach Gehirngrippe. Klin. Wschr. **1923**.
- Zappert: Die akute Encephalitis beim Kinde. J. ärztl. Fortbildg **19**, 14 (1928).
— Akuter cerebraler Tremor. Mschr. Kinderheilk. **1910**.
- Zibordi: Contributo alla casuistica e all'anatomia-pathologica dell'encefalite epidemica im Kindesalter. Clin. pediatr. **8**, 462 (1926).
- Zweig: Beitrag zur myoklonischen Form der Encephalitis epidemica im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **29**, 122 (1925).
- Zweigenthal: Zur Symptomatologie der Encephalitis epidemica im Kindesalter. Med. Klin. **16**, 1131 (1920).

Postvaccinale Encephalo-Myelitis.

- Aldershoff, H.: Serumbehandlung bei Encephalitis post vaccinationem. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70**, 267 (1926).
- Kuhpockenimpfung und Encephalitis postvaccinalis. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **71**, 1825 (1927).
- Onderzoekingen naar Aanleiding van Een Geval van Encephalitis post Vaccinationem. Mededeeling uit het Rijks-Serologisch Instituut te Utrecht, 1929.
- und Pondmann: Experimentelle Untersuchungen über Encephalitis post-vaccinationem. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **72**, 1198 (1928).
- Arnold, K. und M. Kopp: Vaccination und Paralyse. Dtsch. med. Wschr. **52**, Nr 43, 1816 (1926).
- Bastiaanse: Vaccineserum gegen postvaccinale Encephalitis. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70**, 268 (1926).
- Bijl, J. D. und J. T. Terburgh: Postvaccinale Encephalitis. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70**, 1267 (1926).
- und Bouwdijk: Neurotrope Dermatosen. II. Ein Fall von Encephalitis durch das Pockenvirus? Nederl. Tijdschr. Geneesk. **I 1925**, Nr 11, 69, 1194.
- Bijl, J. P. und H. S. Frenkel: Over Vaccinia generalisata bij het konijn. Uitgegeven door den Voorzotter van den Gezondheidsraas 1929.

- Blanc, G. und Caminopetros: L'encephalite vaccinale existe-t-elle chez l'homme? Schweiz. med. Wschr. **56**, Nr 6, 131 (1926).
- Bogdanowicz: Encephalitis postvaccinalis. Pediatr. polska **6**, H. 7, 435 (1926).
- Bouman, L. und S. T. Bok: Die Histopathologie der Encephalitis post vaccinationem. Z. Neur. **111**, 495 (1927).
- Breger: Beiheft zu Nr. 51 vom 22. Dez. 1926 des Reichsgesdh.bl.
- Comby, J.: Encéphalite aigue d'origine vaccinale. Bull. Soc. med. Hôp. Paris **42**, 1434 (1926).
- Czerny und Opitz: Im Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung von Lenz und Gins, S. 444. Berlin: Verlag Schoetz. 1927.
- De Witt: H. Sh. Vaccination in Abt's Pediatrics Bd. 6, S. 195. Verlag Saunders Comp. Philadelphia and London.
- Demme, Hans: Variola-Vaccinestudien. III. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des Vaccinevirus zum Zentralnervensystem (Hyg. Institut, Universität Rostock). Z. Immun.forschg **55**, 191 (1928).
- Eidgenössisches Gesundheitsamt in Bern: Konferenz über Impffragen. Bull. eidgenöss. Gesdh.amt **40** (1925).
- Fiedler, E.: Vaccinationserkrankungen des Zentralnervensystems. Z. Kinderheilk. **42**, 336 (1926).
- Finkelstein: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten 1924. S. 486.
- Frommel, E. und Baumgartner: Accidents nerveux consécutifs à la vaccination anti-variolique. A propos d'une meningite et d'un zona d'origine vaccinale. Schweiz. med. Wschr. **7**, 857 (1926).
- Gildemeister: Reichsgesdh.bl., **3**, Nr 42, 673, 1928.
- Referat bei der 13. Verslg dtsh. Verigg Mikrobiol. Bern 13. Aug. bis 2. Sept. 1928.
- Zur Frage der postvaccinalen Encephalitis. Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des cutan verimpften Vaccinevirus zum Gehirn des Versuchstieres. Arb. Reichsgesdh.amt **57**, 290 (1926).
- und Herzberg: Weitere Versuche über Immunitätsbeziehungen zwischen Herpes und Pocken. Dtsch. med. Wschr. **53**, 138 (1927).
- und Heuer: Über den Nachweis des Vaccinevirus im Blut nach cutaner Impfung. Zbl. Bakter. **105**, 86 (1927).
- Gins, A. H.: Reichsgesdh.bl. **3**, 42, 666 (1928).
- Klin. Wschr. **16**, 771 (1923).
- Gioeffi (Istrien): Vaccinationserscheinungen des Zentralnervensystems. Z. Kinderheilk. **43**, 321 (1927).
- Glanzmann, E.: Die nervösen Komplikationen der Varicellen, Variola und Vaccine. Schweiz. med. Wschr. **7**, 145 (1927).
- Glynn, E. E. und R. C. Dun: Unexpected death, especially in children, with comments on status lymphaticus. Lancet **204**, 1302 (1923).
- Groenouw: Graefe-Saemischs Handbuch der gesamten Augenheilkunde 3. Aufl. 1920.
- Hauswirth, A.: Die stadtbernsche Enquete der sog. Impfschäden anlässlich der obligatorischen Pockenschutzimpfung. Schweiz. med. Wschr. **56**, 1113 (1926).
- Herzberg, Kurt: Zur Frage der postvaccinalen Encephalitis. Arb. Reichsgesdh.amt **57**, 725 (1926).
- Heymann: Zur Frage der Beziehungen zwischen dem Pocken- und Herpesvirus. Dtsch med. Wschr. **52**, 11 (1926).
- Hoppe, F.: Impfung und örtliche Reaktion. Dtsch. med. Wschr. **53**, 1268 (1927).
- Juillard, M. Ed.: La vaccination jennérienne est-elle absolument inoffensive? Rév. Méd. Suisse rom. **12** (1927).
- Jurinac, L.: Cerebrale Symptome nach Blatternimpfung. Liječn. Vijesn. (serbo-kroat.) **49**, Nr 1, 60 (1927).
- Kaute, Wilh.: Über Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Schutzpockenimpfung. Inaug.-Diss. Berlin 1927.
- Keller, W.: Über Erkrankungen des Zentralnervensystems im Anschluß an die Kuhpockenimpfung. Nervenarzt **1**, H. 12 (1928).
- Die Parallerergie und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 8/9.
- Kirstein, F.: Über die Schutzpockenimpfung bei Schwangeren, Wöchnerinnen und Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. **47**, Nr 12, 328 (1921).

- Klieneberger: Encephalitis nach Pocken. Arch. f. Psychiatr. **50**, H. 3.
- Koch: Vacciniertes Ekzem. Klin. Wschr. **1926**, Nr 1, 46.
- Koch, G.: Vaccination und Angina. Dtsch. med. Wschr. **53**, 148 (1927).
- Kollár, Irene (Budapest): Vaccineencephalitis. Mschr. Kinderheilk. **34**, 51 (1926).
- Kraus, R.: Zur Ätiologie der postvaccinalen Encephalitis. Wien. klin. Wschr. **40**, 185 (1927).
- und Levaditi: Handbuch und Technik der Methodik der Immunitätsforschung Bd. 1, S. 597. 1908.
- und J. Takaki,: Zur Ätiologie der postvaccinalen Encephalitis. Med. Klin. **21**, Nr 50, 1872 (1925).
- Langer: Zur Frage der bisher unbewiesenen Vaccineencephalitis beim Menschen. Mschr. Kinderheilk. **37**, 324 (1927).
- Leiner: Über cerebrale Krankheitserscheinungen im Verlaufe der Kuhpockenimpfung. Med. Klin. **12**, 441 (1926).
- Lentz und Gins: Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung. Berlin: Richard Scholtz 1927.
- Levaditi, C. und S. Nicolau: A propos de l'étiologie de l'encéphalite postvaccinale. C. r. Soc. Biol. **1926**, Nr 2, 114.
- und Sanchis - Bayarri: Die Ätiologie der postvaccinalen Encephalitis. Presse méd. **35**, Nr 11, 161 (1927).
- P. Harvier, und S. Nicolau: Preuves de l'existence des porteurs sains de virus encéphalitique. Ann. Inst. Pasteur **36**, **63** und **105** (1922).
- Lucksch: Blatterimpfung und Encephalitis. Med. Klin. **20**, 1170 (1924).
- Encephalitis nach Vaccination oder Vaccinationsencephalitis? Zbl. Bakter. **103**, 227 (1927).
- Die Vaccineencephalitis. Med. Klin. **1925**, Nr 37.
- Gibt es beim Menschen eine Vaccineencephalitis? Zbl. Bakter. **1925**, H. 5/6.
- Über Impfschäden des Zentralnervensystems. Z. gerichtl. Med. **7**, 2/3.
- Über Vaccineencephalitis. Schweiz. med. Wschr. **55**, Nr 39, 897 (1925).
- Diskussionsbemerkung zu: Reimold, Über encephalitische Syndrome im Verlaufe von Infektionskrankheiten. Mschr. Kinderheilk. **37**, 350 (1927).
- Mallinckrodt, K. v.: Meningoencephalitis Erscheinungen nach der Vaccination. Dtsch. med. Wschr. **54**, 273 (1928).
- Mensching, Hans: Beiträge zur Kuhpockenimpfung Schwangerer und Neugeborener mit Berücksichtigung der Frage einer intrauterinen Immunitätsübertragung. Arch. Kinderheilk. **68**, H. 1, 24 (1920).
- Mikulowski: Encephalitis postvaccinalis. Polska Gaz. lek. **6**, 509 (1927).
- Zur Frage der Encephalitis postvaccinalis. Schweiz. med. Wschr. **58**, 20, 506 (1928).
- Ministry of Health: Vaccination. Report of the Committee, London, His Majestys Stationery Office 1928.
- Moro und Keller: Zur Analyse der Hautallergie nach kombinierter Impfung mit Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. Dtsch. med. Wschr. **52**, 433 (1926).
- Nicolau, Levaditi und Sanchis - Bayarri: L'étiologie de l'encéphalopathie post vaccinale. Presse méd. **35**, 161 (1927).
- Oestereicher: Über Pockenschutzimpfung, ihre Folgezustände und deren Verhütung. Z. ärztl. Fortbildg **1926**, Nr 5.
- T. Ohtawara, M. D.: Experiments Studies on the Process of Formation of Vaccinal-Immunity. Scientific Reports from the Government Institute for Infections Diseases. The Tokyo Imperial University. Vol. 1, p. 1, 1922.
- Paschen: Über zweitägige Vaccine. Dtsch. med. Wschr. **52**, 1301 (1926).
- Perdrau (London): Die Histologie der postvaccinalen Encephalitis. J. Path. **31**, 17 (1928).
- Pette: Akute Infektion und Nervensystem. Münch. med. Wschr. **6**, 225 (1929).
- Das Problem der postvaccinalen Encephalitis. Eine experimentell-biologische Studie. Münch. med. Wschr. **5**, 207 (1928).
- Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Aktivierung infektiöser Erkrankungen des Zentralnervensystems. Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 92 (1928).
- Reichsgesdhbl. **42**, 670 (1928).

- Pette, H.: Die Stellung der postvaccinalen Encephalitis in der Reihe infektiöser Erkrankungen des Zentralnervensystems. Zbl. Bakter. Beiheft zu 110. Ber. 13. Tagg dtsh. Ver. Mikrobiol. 30. Aug. bis 1. Sept. 1928 Bern.
- Prakken: Ein Fall von Encephalitis nach Kuhpockenimpfung. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 69 I, Nr 18, 2018 (1925).
- Priesel: Ein Fall von Encephalitis post vaccinationem. Z. Kinderheilk. 46, 568 (1928).
- Sobernheim, G.: L'encéphalite post-vaccinale. Rév. Méd. Suisse rom. 48, Nr 3, 177 (1928).
- Schick: Aussprache (Dtsch. Ges. Kinderheilk.). Mschr. Kinderheilk. 34, 284 (1926).
- Schürmann: Über Encephalomyelitis nach Kuhpockenimpfung. Beitr. path. Anat. 79, 409 (1928).
- Terburgh, J. T.: Die Epidemiologie der postvaccinalen Encephalitis in den Niederlanden. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 71, 1810 (1927).
- Turnbull und Mc Intosh: Encephalomyelitis following vaccination. Brit. J. exper. Path. 7, Nr 4, 181 (1926).
- Urner, John A.: Some observations on the vaccination of pregnant women and newborn infants. Amer. J. Obstetr. 13, Nr 1, 70 (1927).
- Walenta, E.: Kasuistischer Beitrag zur Encephalitis post vaccinationem, zur Zeit im Druck.
- Warschauer: Die Vaccinationsencephalitis. Med. Klin. 21, 41, 1541 (1925).
- Wiersma (Groningen): Encephalitis after vaccination. Acta psychiatr. 2, H. 2 (1927).
- Wilson, H. E. und F. R. Ford: The nervous complication of variola, vaccinia, and varicella with report of cases. Hopkins Hosp. Bull. 40, 337 (1927).
- Winkler, W. F.: Zur Frage der Neurolapine und der angeblichen „Vaccineencephalitis“. Dtsch. med. Wschr. 52, Nr 11, 477 (1926).
- Neuere Arbeiten über angebliche Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Kuhpockenimpfung. Zbl. Kinderheilk. 20, 1 (1927).
- Winnicott und Gibbs: Varicella encephalitis and vaccinia encephalitis. Brit. J. Childr. Dis. 23, 107.

Einleitung.

In dem letzten Jahrzehnt macht sich auch im Kindesalter eine Häufung von Erkrankungen des Zentralnervensystems bemerkbar, entsprechend den Beobachtungen beim Erwachsenen. Fast stets erstrecken sich Epidemien auf alle Altersklassen, falls nicht durch eine schon erworbene Immunität gewisse Altersschichten gegen das Virus gefeit sind. Die namentlich in eng besiedelten Bevölkerungsschichten nie vollständig abklingenden akuten Infektionskrankheiten wie Masern, Diphtherie, Keuchhusten u. a. wirken sich dementsprechend im allgemeinen hauptsächlich als „Kinderkrankheiten“ aus. Andererseits sind die Erkrankungen des Zentralnervensystems mehr eine Domäne der höheren Altersklassen, wie aus der Belegzahl der Irrenanstalten sich leicht errechnen läßt. Eine Ausnahme bilden nur die Erkrankungen, die schon in der Keimanlage bedingt in den allerersten Lebensjahren und -Monaten zum Ausbruch kommen und die Erkrankungen des Zentralnervensystems, die durch eine Infektion bedingt sind. Hier sind es vor allem die Meningitiden verschiedenster Ätiologie (Tuberkulose, Meningokokken, Pneumokokken u. a.), die dem Kindesalter ihr charakteristisches Bild aufprägen und bis zu einem gewissen Grade seine besondere Disposition erweisen. Auch die Erkrankungen an Poliomyelitis, die ebenfalls regionär in verschiedenem Grade epidemisch auftraten, aber auch in den epidemiefreien Zeiten nie ganz zum Erlöschen kommen, müssen hierher gerechnet werden.

Die Zunahme der Erkrankungen des Zentralnervensystems im Kindesalter ist aber nicht auf ein vermehrtes Auftreten dieser erwähnten Krankheitsformen zurückzuführen, sondern sie ist ausschließlich bedingt durch die eigenartigen Erkrankungsformen, die mit dem Begriff der infektiösen „Encephalitiden“ zusammengefaßt werden.

Die meisten Erkrankungen, namentlich diejenigen infektiösen Ursprungs, haben im Kindesalter vielfach einen ganz anderen Verlauf als dieselben Krankheiten bei Erwachsenen. So sei hier beispielsweise an den eigenartigen Verlauf der Pneumonien bei Kindern erinnert, der sich in vieler Beziehung von dem der Erwachsenen unterscheidet. Ja, schon in den verschiedenen Altersstufen der Kindheit gibt es charakteristische Unterschiede in der Auswirkung eines und desselben Erregers. Aus derselben Infektionsquelle entsteht beim jungen Säugling ein Pemphigus, während das ältere Kind einen Impetigo erwirbt. Diese „Altersdisposition“ kann bedingt sein durch eine teilweise Immunität oder aber durch eine für das jeweilige Altersstadium charakteristische Reaktionsform. Dabei spielt vielfach auch die Reife der einzelnen Organe bzw. Organsysteme eine wesentliche Rolle.

So ist es verständlich, daß ein so hochdifferenziertes Organ wie das Zentralnervensystem mit seiner noch mitten im Aufbau befindlichen Entwicklung auch hier Besonderheiten zeigt, die gelegentlich ein ganz anderes Krankheitsbild entstehen lassen, als wir bei einer durch dasselbe Virus bedingten Erkrankung des Erwachsenen zu sehen gewohnt sind. Damit ist die Berechtigung gegeben, ein Bild der „Encephalitis im Kindesalter“ zu entwerfen, das sich darauf beschränken wird, nur auf die Besonderheiten dieser Krankheit während dieser Altersperiode einzugehen. Dazu kommt ferner, daß in den bisher zur Verfügung stehenden Arbeiten über die Encephalitis fast ausschließlich die Erkrankung des Erwachsenen berücksichtigt wurde zum Teil auch, weil eine Reihe von Krankheitsbildern fast nur dem Kinderarzte geläufig sind.

Schon die epidemische Encephalitis zeigte in ihrem Verlauf weitgehende Abweichungen beim Kinde gegenüber dem Erwachsenen. Es wurden hier Formen beobachtet, die sich u. a. durch ihre Ungehemmtheit, durch die eigenartigen Verschiebungen der Schlaf- und Wachphasen auszeichneten und nur beim Kinde vorkamen. Die larvierten Encephalitisfälle, namentlich im frühen Kindesalter, verliefen vielfach auch unter Erscheinungen, wie sie sonst nie beobachtet wurden. Die postencephalitischen bzw. chronisch-encephalitischen Formen wiesen ganz bestimmte und nur für das Kindesalter charakteristische Bilder auf, die ebenfalls mit der durch die Erkrankung bedingten Unterbrechung der körperlichen und vor allem der seelischen Entwicklung zusammenhingen.

Nach dem Abklingen der epidemischen Encephalitis waren es andersartige Encephalitisepidemien, die in den verschiedensten Ländern u. a. auch vereinzelt in Deutschland auftraten. Auch sie sind bisher noch nicht im Zusammenhang beschrieben, dürften aber vor allem für die Frage der sog. postinfektiösen Formen von Bedeutung sein.

Dasselbe gilt für die sporadischen Fälle von Encephalitis im Kindesalter, die ebenfalls hier zuerst und im wesentlichen an Hand eigener Beobachtungen beschrieben werden sollen.

Eine besondere Rolle spielen ferner die para- bzw. postinfektiösen Formen, die sich an eine Reihe uns sonst geläufiger Infektionskrankheiten (z. B. Masern, Varicellen u. a.) anschließen und die in den letzten Jahren entweder zum ersten Male bzw. gehäuft zur Beobachtung gelangten. Unter diesen Erkrankungen spielen die Erkrankungen des Zentralnervensystems im Anschluß an die Pockenimpfung eine ganz besonders wichtige Rolle. Die verhängnisvollen Epidemien in Holland und England haben zu weitgehenden Folgerungen geführt, die sich u. a. auch auf eine Umänderung des Impfgesetzes erstreckten. So war es wünschenswert, eine entsprechende Untersuchung über das Auftreten einer „Vaccinationsencephalitis“ auch in Deutschland anzustellen, zumal breitere Unterlagen für diese Fragen bisher noch nicht vorliegen. Wir versuchten uns auf Grund der wenigen in der Literatur mitgeteilten Fälle, sowie der in den Akten des Reichsgesundheitsamtes niedergelegten Beobachtungen einen Überblick über das Vorkommen der sog. Vaccinationsencephalitis zu verschaffen, den wir noch durch eigene Beobachtungen, sowie durch eine Umfrage an eine Reihe von Mitgliedern der rheinisch-westfälischen sowie der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde ergänzten. Da eine breitere Darstellung der Epidemien in England und Holland in der deutschen Literatur noch nicht vorliegt, diese zum Verständnis des Problems der Vaccinationsencephalitis aber unbedingt erforderlich ist, so habe ich außer den jeweiligen Literaturquellen die Berichte des englischen und holländischen Gesundheitsministeriums mit herangezogen, von denen namentlich der englische Bericht ausführlich und wohl lückenlos die Frage der etwaigen dort beobachteten Impfschädigungen berücksichtigt.

So wird diese Arbeit neben der Zusammenstellung bekannter Krankheitsbilder auch eine Reihe neuer Beobachtungen bringen, die im Zusammenhang miteinander das Bild der „Encephalitis im Kindesalter“ zu einem geschlossenen Krankheitsbegriffe formen mögen.

I. Die epidemische Encephalitis.

1. Epidemiologie.

Das gehäufte Auftreten infektiöser Encephalitiden im Kindesalter trifft zeitlich und örtlich mit den entsprechenden Erkrankungen der Erwachsenen zusammen. Jene eigentümliche „Schlafkrankheit“, die Economo 1916 als erster an der Wiener psychiatrischen Klinik beobachtete und der er nach einem ihrer wesentlichsten Symptome die Bezeichnung „Encephalitis lethargica“ gab, wurde entsprechend den weiteren Mitteilungen über das Vorkommen bei Erwachsenen auch in größerer Anzahl bei Kindern beschrieben.

Schon unter den ersten 13 Fällen, die Economo 1918 beschrieb, waren 3 Patienten mit 14 und 1 Patient mit 16 Jahren (Fall 4, 9, 10 und 11), die in charakteristischer Weise das Bild der epidemischen Encephalitis boten.

Ähnliche Epidemien wurden bereits früher beschrieben, so z. B. die „Tübinger Schlafkrankheit“, die mit Schlafsucht und schweren Hirnsymptomen einherging. An der Identität der epidemischen Encephalitis mit dieser Krankheit wurden aber gerade neuerdings wieder Zweifel laut (Stern). Wir finden keine genaueren Angaben über damalige Erkrankungen bei Kindern. Eine größere Ähnlichkeit weist die italienische „Nona“ Epidemie (1890) auf, deren Ausläufer auch in Deutschland beobachtet wurden und von der wir eine sehr gute

Beschreibung einer mit Schlafsucht und neurologischem Befund einhergehenden Erkrankung eines 10jährigen Mädchens besitzen (Tranjen). Auch die Strümpel-Leichtensternsche Influenza-Epidemie (ebenfalls 1890) zeigt offenbar recht nahe Beziehungen zu den neuesten Encephalitisepidemien, wengleich die ursprüngliche Annahme eines direkten Zusammenhanges der in dem letzten Jahrzehnt beobachteten Encephalitisfälle mit der Grippe sich nicht halten ließ.

Entsprechend der Ausbreitung der epidemischen Encephalitis, deren Hauptepidemie in die Monate Februar — Juni 1920 fällt (W. Gottstein), sehen wir um diese Zeit auch eine Häufung dieser Krankheit im Kindesalter, wobei natürlich örtliche Verschiedenheiten im zeitlichen Verlauf festzustellen sind.

Eine der ersten Veröffentlichungen über die Encephalitis lethargica bei Kindern war eine Mitteilung von Hirsch (Heidelberg), der im Februar 1920 einen typischen Fall bei einem 11 Wochen alten Säugling beobachtete und kurz darauf beschrieb. Die erste größere zusammenhängende Arbeit über „Symptomatologie und Differentialdiagnose der Polioencephalitis epidemica im Kindesalter“ erschien 1921 aus der Frankfurter Kinderklinik von Stadelmann, der in der Zeit von Dezember 1919 bis Juni 1920 über 27 Fälle berichtete. Davon waren über die Hälfte (14 Fälle) Säuglinge, 7 Fälle im Alter bis zu 3 Jahren, 6 Fälle bis zu 14 Jahren. Ein Teil dieser Fälle wird, wie wir noch ausführen werden, jedoch nicht ohne weiteres der epidemischen Encephalitis zuzurechnen sein. So berichten in einer späteren Arbeit Kemkes und Sänger über 72 Fälle von Encephalitis ebenfalls aus der Frankfurter Klinik aus den Jahren 1920—1926, von denen nur 12 Fälle als epidemische Encephalitis, 17 Fälle als fragliche Fälle von Encephalitis epidemica und 33 Fälle als Encephalitis mit ungeklärter Ätiologie mitgeteilt werden. Voigt (Kiel) beschreibt 1922 5 Fälle zwischen 3 Monaten und 8 Jahren, von denen der erste Fall 1919 erkrankte. Hofstadt gibt einen ausführlichen Bericht über die Münchner Epidemie und schildert das Krankheitsbild bzw. den Verlauf von 40 Fällen, die vom Februar 1920 bis April 1921 in der dortigen Kinderklinik Aufnahme fanden. Bei 2 Fällen begann die Erkrankung schon im Frühjahr 1919, während die übrigen der geschlossenen Epidemie angehörten. Merkwürdigerweise befand sich unter seinen Patienten kein Fall im Säuglingsalter, das jüngste Kind war $1\frac{3}{4}$ Jahr, 14 Fälle im Alter zwischen $1\frac{3}{4}$ Jahr und 6 Jahren, 35 Fälle zwischen 6 und 14 Jahren. Die Epidemie trat erst nach dem Abflauen der eigentlichen Grippeepidemie in München (Winter 1919—1920) auf. Rund beschreibt die Krankengeschichten von 17 Kindern, die in Dresden 1920—1922 zur Beobachtung kamen, darunter 4 Säuglinge. Ein Teil dieser Fälle zeigt entsprechend den Berichten der schon erwähnten Autoren nur noch die Erscheinungen des subakuten bzw. chronischen Stadiums der Encephalitis, fällt also möglicherweise schon in einen früheren und nicht mehr genau zu bestimmenden Erkrankungsstermin.

Wie groß die regionären Verschiedenheiten der Ausbreitung der epidemischen Encephalitis waren, sieht man aus der Arbeit von Bardach (Düsseldorf). Sie beschreibt, wie „zu einer Zeit, wo im benachbarten Ruhrgebiet und in Köln eine größere Zahl von Fällen beobachtet wurden, wo sogar schon in Laienkreisen von der neuen Schlafkrankheit gesprochen wurde, an der (Düsseldorfer) Klinik diese Erkrankung nur aus der Literatur bekannt war und wie man mit Spannung den ersten Fall erwartete, der dann endlich im Frühjahr 1920 eintraf und lange der einzige blieb, bis im Sommer das Beobachtungs-

material durch eine Reihe von Fällen ergänzt wurde“. Die erste encephalitische Welle in Deutschland war in Düsseldorf spurlos vorübergegangen und auch die zweite Welle ließ die Stadt noch längere Zeit inselartig frei. So waren im Mai 1921 in sämtlichen Krankenhäusern Düsseldorfs insgesamt 35 erwachsene Kranke mit Encephalitis. Die gesamte Erkrankungsziffer war also in der Tat eine sehr kleine. Auch trat während der Grippeepidemie (1918/1919) kein einziger Fall von Encephalitis auf, bei keinem Familienmitglied der Encephalitis-erkrankten war etwas von Grippe festzustellen. Der erste Fall von Encephalitis wurde in der Kinderklinik erst lange nach dem letzten typischen Grippefall beobachtet. Im ganzen wurden 13 Fälle eingeliefert, davon 7 im akuten Stadium. 2 Patienten standen im ersten Lebensjahr, die meisten im Schulalter. Die Zahl der Erkrankungen im Kindesalter ist bei dieser Epidemie verhältnismäßig groß im Vergleich zu der schon erwähnten Erwachsenen-Erkrankungsziffer.

Eine spätere Epidemie (Frühjahr 1923) schildert Zweig in Breslau, die einen besonderen und in ihrer Form charakteristischen Verlauf nahm (6 Fälle zwischen 1—8 Jahren).

Aus Österreich wurde 1920 eine Epidemie von Zweigenthal (Brünn) mitgeteilt, bei der 40 Kinder erkrankten. Entsprechend der Weltepidemie findet man weitere Angaben auch in außerdeutschen Ländern, so z. B. aus Lemberg 14 Fälle (1920) [Progulski und Groeblova und ferner Quest (1921)], aus Italien [21 Fälle, Mensi (1921)], aus der Schweiz [Rütimeyer (1921), Jörges (1924)], aus England und Amerika [Neal 137 Fälle (1921), Weston (1921), Bullmann (1920), Rose (1920), Happ und Blackfan (1920), Ebaugh (1924), Reichle (1925)], aus Frankreich Comby (1920), Barbier (1921), Apert und Vallery-Radot (1921), Lévy (1920), Voudouris (1925)], aus der Tschechoslowakei [Brdlik (1920)] und aus Finnland [Pipping (1920)].

Weitere Fälle sind sicher noch beobachtet worden, wohl auch in Deutschland. Da weder eine allgemeine Meldepflicht bestand, außerdem nur ein Bruchteil der Beobachtungen in Zeitschriften veröffentlicht wurde, so ist es nicht möglich, einen absoluten Überblick über die Ausbreitung der Epidemie zu erhalten. Trotzdem läßt sich aber aus den verhältnismäßig wenigen Angaben ersehen, daß die Erkrankungen im Kindesalter der allgemeinen Epidemiewelle gefolgt sind.

Neben der „epidemischen Encephalitis“ (Enc. lethargica) sind in den letzten Jahren noch weitere Encephalitisepidemien beobachtet worden, deren Ätiologie nicht immer geklärt wurde und über die anhangsweise noch berichtet wird.

Die vor kurzem erschienene Arbeit von Kaneko und Aoki über die Encephalitis epidemica in Japan zeigt außer einer der europäischen Form der Encephalitis epidemica entsprechenden einen weiteren Typus, der nicht nur epidemisch, sondern auch sporadisch, bzw. sporadisch-endemisch auftritt. Die größte Epidemie wurde 1924 beobachtet, doch sind schon früher entsprechende Epidemien aufgetreten (1871, 1873, 1901, 1903, 1907, 1909, 1912). Auf die klinischen Besonderheiten dieser beiden Typen wird noch eingegangen werden. Es soll hier nur erwähnt werden, daß sowohl bei Typus A (Encephalitis lethargica), wie bei Typus B Erkrankungen auch schon im frühen Kindesalter beobachtet wurden. So waren unter 147 Fällen des Typus A 10 Patienten unter 10 Jahren, unter 2936 Fällen des Typus B 195 Fälle unter 10 Jahren.

Einige weitere „Encephalitisepidemien“ ließen sich von vornherein klinisch und zum Teil auch autoptisch von der Encephalitis lethargica unterscheiden. So beschreibt Stoß

(1926) in einer Arbeit „Akute Encephalitis im Kindesalter, eine selbständige Infektionskrankheit“ 9 Fälle, die in kurzem Zeitraum in derselben Landesgegend (Schweiz) aus voller Gesundheit heraus unter charakteristischen Erscheinungen erkrankten. Wie schon in der Überschrift dieser Arbeit angedeutet, lehnt der Verfasser die Beziehungen zu der Poliomyelitis und Encephalitis epidemica ab. Ähnlich beschrieben Brown und Symmers (1925) 10 Fälle zwischen 22 Monaten und 7 Jahren als „acute serous encephalitis, a newly recognized disease of children“. Die Sektion der ad exitum gekommenen Fälle ergab einen Befund, der sich deutlich von dem Bild der Poliomyelitis und Encephalitis epidemica unterscheiden ließ.

Endlich wird aus der Leipziger Kinderklinik noch eine Epidemie von Encephalitis acuta (12 Fälle, Juli—September 1928) von Häbeler mitgeteilt, bei der es sich ebenfalls um ein eigenartiges Krankheitsbild handelt.

Auch die sog. „australische Krankheit“ („unknown disease“) (1917), auf deren etwaige Beziehungen zu anderen Encephalitisformen, vor allem der „Vaccinationsencephalitis“ hingewiesen wurde, sei hier erwähnt.

Die Kontagiosität der epidemischen Encephalitis muß wohl, — entsprechend den Beobachtungen beim Erwachsenen — auch bei Kindern äußerst gering sein. Für die Möglichkeit der Übertragung in der Familie sprechen nur wenige Beobachtungen, z. B. folgende aus der englischen Statistik (nach Gottstein):

3 Geschwister in Mansfield. Ein Mädchen von 19 Monaten (Krankheitsbeginn 19. 4. 1918), ein Knabe von 9 Jahren (Krankheitsbeginn 4. 5. 1918), ein zweiter Knabe von 7 Jahren (Krankheitsbeginn 8. 5. 1918). Das Mädchen starb nach 3 Tagen im Koma, die Brüder zeigten Lethargie, Augenmuskellähmungen, Facialislähmung.

Ähnlich ist ein Fall von Levý, bei dem 3 Kinder einer Familie nacheinander erkrankten und zwar zuerst ein 13jähriges Mädchen, dann ein 8jähriger Knabe und ein noch jüngerer Knabe. Das älteste Kind erlag einer meningitischen Form, das zweite zeigte eine Lähmung der Nasen-Rachenmuskeln und das dritte eine myoklonische Form mit Respirationsstörungen. — Hofstadt beschreibt 3 Fälle aus der Münchner Epidemie, bei denen eine „Kopfgrippe“ in der Umgebung nachweisbar war. Ein 5jähriger Junge erkrankte 14 Tage nach seinem Bruder, ein 8 $\frac{1}{2}$ jähriger Junge einige Tage nach der Erkrankung des Zimmerfräuleins und ein weiteres Kind 3 Wochen nach der Erkrankung der Mutter.

Ferner berichtet Ebaugh über 2 Fälle von akuter Encephalitis in einer Familie.

Bardach beschreibt bei der Düsseldorfer Epidemie einen Säugling, der mit einer sicheren Encephalitis aufgenommen wurde und dessen 23 Monate alter Vetter in derselben Wohnung wenige Tage zuvor erkrankt und unter ähnlichen Erscheinungen gestorben war. Auch die Mutter des letzteren klagte ebenfalls über Kopfweh und Nackensteifigkeit.

In diesem Zusammenhang soll auch die Frage der intrauterinen Übertragung gestreift werden. Einige Angaben über Somnolenz von Neugeborenen, bzw. von encephalitiskranken Müttern gestillten Kindern lassen bei der Vieldeutigkeit dieses Symptoms keine bindenden Schlüsse zu.

Bemerkenswerter ist aber folgende Mitteilung: Balaban beobachtete das Neugeborene einer encephalitiskranken Frau, das sich durch abnorme Schläfrigkeit, Hypotonien und Gewichtsabnahme auszeichnete. Das Kind starb im Alter von 2 Wochen, dabei wurde autoptisch die Diagnose einer in utero erworbenen Encephalitis bestätigt.

Auch eine Beobachtung von Marinesco soll hier kurz erwähnt werden, der sowohl in dem Gehirn einer im 5. Schwangerschaftsmonat verstorbenen Frau wie in dem Gehirn des Fetus typische encephalitische Erscheinungen fand.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Kontagiosität der epidemischen Encephalitis nur eine sehr geringe ist. Die mitgeteilten Beobachtungen sprechen aber doch für ihr gelegentliches Vorkommen, wobei daran erinnert werden darf, daß auch die epidemische Poliomyelitis im allgemeinen nur eine sehr geringe Kontagiosität aufweist.

Die jahreszeitliche Verteilung der epidemischen Encephalitis zeigt eine Bevorzugung der Wintermonate, doch gibt es einzelne Epidemien, z. B. die Düsseldorfer Epidemie, bei der sich eine ziemlich wahllose Verteilung auf sämtliche Monate, ja vielleicht eine gewisse Bevorzugung der Sommermonate ergab.

Eine Geschlechtsdisposition läßt sich nicht mit Sicherheit nachweisen. Mettenheim fand bei einer Zusammenstellung von 230 encephalitiskranken Kindern ein stärkeres Befallensein der Knaben (143:87), was den Verhältnissen beim Erwachsenen entsprechen würde, doch zeigen die einzelnen Epidemien ein außerordentlich verschiedenes Verhalten, so daß von einer Gesetzmäßigkeit nicht gesprochen werden darf.

Auch die Altersdisposition ergibt kein eindeutiges Bild. Sehen wir doch schon Erkrankungen des frühesten Säuglingsalters, andererseits verhältnismäßig häufig ältere Kleinkinder und Schulkinder. Berücksichtigt man noch die große Zahl der Erwachsenen, so läßt sich daraus nur der Schluß ziehen, daß keine Altersstufe gegen diese Krankheit gefeit ist, und daß auch die Exposition eine wesentliche Rolle spielt, die dann eine Prädilektion gewisser Altersstufen vortauschen kann. Andererseits sieht man auch hier, wie bei allen infektiösen Erkrankungen des Zentralnervensystems eine individuelle Disposition, so daß man mit Recht die Encephalitis epidemica zu den „Auslesekrankheiten“ rechnen darf (v. Mettenheim).

2. Klinik der epidemischen Encephalitis.

Akute Encephalitis.

Zunächst sollen hier nur die Krankheitsbilder der „Encephalitis epidemica“ besprochen werden, während die Krankheitsbilder der ebenfalls epidemisch auftretenden Encephalitiden (die japanischen Epidemien, die Beobachtungen von Stooss, Brown, und Symmers, Hässler usw.) anhangsweise mitgeteilt werden.

Mit Stern, dem wir die grundlegende Monographie über die epidemische Encephalitis verdanken, teilen wir auch für das Kindesalter die akute Encephalitis ein in

- a) die hypersomnisch-ophthalmoplegische Form,
- b) die irritative-hyperkinetische Form,
- c) atypische Formen.

Diesen Formen, denen gelegentlich ein Prodromalstadium vorausgeht, folgt das nachakute Stadium, das beim Erwachsenen mit funktionellen Störungen verwaschener Art einhergeht, beim Kinde aber ein eigenartiges Krankheitsbild mit gesteigerter Drangunruhe auslöst. Kommt es nicht zur Heilung, so machen sich restierende Narbensymptome bemerkbar, oder die Erkrankung führt mehr oder weniger rasch in das Stadium der chronischen Encephalitis über.

Das Prodromalstadium ist namentlich im frühen Kindesalter uncharakteristisch. Bei Säuglingen sind die anamnestischen Schwierigkeiten, auch bei guter Beobachtung der Eltern, besonders groß. So konnten wir an der hiesigen Klinik ein 4 Wochen altes Kind beobachten, das plötzlich schlechter an der Brust trank. Am folgenden Tag verweigert das Kind die Brust, trank weder aus der Flasche noch ließ es sich mit dem Löffel füttern. Dabei fiel auf, daß

die Zunge krampfartig gegen den Gaumen gedrückt wurde. In den folgenden Tagen schlief das Kind ununterbrochen und schrie auch nicht mehr; kein Fieber. Erst nach einigen Tagen der klinischen Beobachtung zeigte sich ein typisches encephalitisches Bild. Rund beschreibt einen 2 Monate alten Säugling, der plötzlich an Schlafsucht erkrankte und nur schwer aus dem Schlafe zu wecken war. Die mangelnden Bauchdeckenreflexe, die träge Pupillenreaktion, gelegentliche Zuckungen in der Lidmuskulatur und Nystagmus brachten hier die diagnostische Klärung. Glaser beschreibt ein 1 $\frac{1}{2}$ jähriges Kind, das aus bester Gesundheit beim Spazierenfahren in Schlaf verfiel, kurz darauf Krämpfe bekam und auch sonstige Zeichen der Encephalitis bot. In der Mehrzahl der Fälle erkrankten die Säuglinge ganz akut mit Zuckungen, vielfach gleichzeitig mit Fieber, die Schlafstörungen folgten erst in den nächsten Tagen. Bei einem Teil beginnt die Erkrankung unter dem Bild des grippalen Infektes, mit Husten, Fieber und Erbrechen. Erst nach Tagen fällt die verstärkte Müdigkeit auf. Bei anderen Patienten stehen meningitische Symptome in dem Vordergrund, die zunächst an das Bild der Meningitis tuberculosa erinnern. So beschreiben Kempkes und Saenger ein 1 $\frac{1}{2}$ jähriges Kind, das 4 Wochen vor der Aufnahme mit Müdigkeit, Schläftheit und Fieber erkrankte. Allmählich nahm die geistige Fähigkeit ab, das Kind wurde auffallend weinerlich. Derartige psychische Veränderungen findet man häufiger im Prodromalstadium der älteren Kinder. So erwähnen dieselben Verfasser einen 6jährigen Jungen, der 3 Wochen vorher mit Wesensveränderung erkrankte. Dabei fiel am meisten die Verlangsamung der Bewegungen und auch der Sprache auf. Der Patient schlief tagsüber sehr viel, doch ließ erst eine 3 Tage vor Aufnahme in die Klinik aufgetretene Lähmung des rechten Armes das Wesen der Erkrankung erkennen.

Die psychischen Veränderungen führen manchmal erst nach Wochen in den Zustand der Benommenheit, wobei vorübergehend krampfartige Zuckungen in den Extremitäten bzw. der übrigen Körpermuskulatur auftreten können. Wie bei allen Erkrankungen des Zentralnervensystems findet man auch hier vereinzelt Angaben über ein vorausgegangenes Trauma, ohne daß ein direkter Zusammenhang nachweisbar ist. Bei anderen Kindern treten die typischen Erscheinungen der Encephalitis schon nach wenigen Tagen deutlich auf. Bei Säuglingen und Kleinkindern, gelegentlich auch bei Schulkindern deuten die ersten Erscheinungen, die mit Mattigkeit und Durchfall einhergehen, zuerst auf eine infektiöse Darmerkrankung hin, die aber nach dem weiteren Verlauf schon nach kurzer Zeit ausgeschlossen werden kann. Bei älteren Kindern findet man häufig Angaben über Kopfschmerzen, auch über Leibscherzen und Beinschmerzen, auf deren Bedeutung wir noch bei Besprechung der Symptomatologie hinweisen werden. Wie uncharakteristisch derartige Prodrome sein können, sahen wir bei einem 15jährigen Mädchen, das 3 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik kalt gebadet hatte; 1 Tag später klagte es über Kopfschmerzen, nach einer geringen Besserung von einigen Tagen, während denen es sich ins Bett legte, dabei sehr müde, matt und abgeschlagen war, bekam es Temperatur über 39⁰ und phantasierte dabei lebhaft. Erst als sich eine ausgesprochene Somnolenz zeigte, und das Kind nur mit Mühe aus dem Schlaf geweckt werden konnte, wurde es der Klinik überwiesen. Bei einem anderen Patienten (7jähriger Junge) erfuhren wir, daß die Erkrankung plötzlich abends mit Kopfschmerzen eingesetzt hatte und daß er die folgende Nacht sehr unruhig war. Das

Kind soll dann öfters über Kältegefühl geklagt und viel am Ofen herumgestanden haben. Es machte dabei unmotivierte Bewegungen mit den Händen und Armen und soll viel gespeichelt haben. Fragte man es nach dem Grund seines eigenartigen Verhaltens, so lachte es. Der Junge wurde dann 2 Tage wieder zur Schule geschickt, jedoch wegen störender Unruhe von dem Lehrer nach Hause gewiesen. Auf der Straße soll das Kind öfters hingefallen sein. Bei der Aufnahme in der Klinik bot sich das typische Bild der Encephalitis lethargica. Gelegentlich finden wir auch einen ganz akuten Beginn bei älteren Kindern. So erkrankte ein 6jähriges Mädchen während eines Spazierganges an Schüttelfrost, der sich aber bald wieder legte. Am folgenden Tag war die Patientin wieder ganz munter und ging in die Schule, aber schon am nächsten Tage zeigte sich eine ausgesprochene Lethargie mit meningitischen Symptomen und einer starken motorischen Unruhe. Ein 11jähriges Mädchen erkrankte mit allgemeiner Mattigkeit und Müdigkeit, nach wenigen Tagen stellte sich ein starkes Schlafbedürfnis ein, das so groß war, daß es sogar im Sitzen einschlief und beim Stehen vor Müdigkeit umfiel. Da das Kind früher in der Schule öfters an Schwindelanfällen gelitten hatte und deshalb nach Hause geschickt wurde, so riefen die Eltern erst nach dem Auftreten weiterer encephalitischer Symptome einen Arzt.

Dieser Fall leitet über zu denjenigen Erkrankungen, die während des akuten Stadiums larviert verlaufen und die erst im chronischen Stadium erkannt werden. In diese Reihe gehören auch diejenigen Fälle, bei denen die meningealen Erscheinungen im Vordergrund stehen und die zunächst als eine Meningitis und zwar, falls eine Lumbalpunktion ausgeführt wurde, als eine Meningitis serosa betrachtet wurden. Bei der Vieldeutigkeit dieser Erkrankung wird dann die Diagnose der Encephalitis häufig erst im chronischen Stadium gestellt.

Außer den erwähnten nervösen Symptomen des Prodromalstadiums findet man noch Angaben über Anginen, die der Erkrankung Tage bis Wochen vorhergehen. In einzelnen Fällen werden auch Erkrankungen des respiratorischen Traktes beschrieben, die vielfach als Grippe gedeutet werden. Oft fehlen aber diese Befunde, so daß man sie nicht als charakteristisch bezeichnen kann.

Das Bild der epidemischen Encephalitis zeigt auf den ersten Blick dieselbe Vielseitigkeit der Erscheinungsformen, wie sie auch beim Erwachsenen zu beobachten ist. Manchmal, so z. B. bei Säuglingen, sind die Erscheinungen noch schwieriger zu deuten und es ist nicht immer leicht, die charakteristischen Symptome herauszuschälen. Trotzdem ist das klinische Bild auch in solchen Fällen bei näherer Betrachtung doch ein einheitliches, wenngleich die einzelnen Phasen in ihrer Stärke und vor allem auch im zeitlichen Verlauf große Schwankungen aufweisen. Die Einteilung in eine hypersomnisch-ophthalmoplegische und in eine irritative-hyperkinetische Form läßt sich nicht streng abtrennen. Fast stets finden wir fließende Übergänge, wobei die eine oder die andere Form im Vordergrund steht und so dem eigentlichen Krankheitsbilde ihr Gepräge gibt. Dabei stößt man nicht selten auf einzelne Epidemien, in denen der eine Typus stärker zur Geltung kommt, so z. B. bei der Münchener Epidemie vor allem Schlafstörungen (Hofstadt), bei der Brünner Epidemie dagegen mehr die hyperkinetische choreatiforme Form (Zweigental). Bei einer Breslauer Epidemie (Glaser) traten besonders meningeale Erscheinungen in den Vordergrund, so daß der Verfasser geradezu von einer „Encephalitis meningitica seu convulsiva“ spricht. Da alle diese Epidemien ungefähr zu derselben Zeit

in Erscheinung traten, so ist eine Erklärung für diese regionären Unterschiede nur schwer zu finden, andererseits ist uns das Vorkommen bestimmter Erkrankungsformen bei ein- und derselben Krankheit auch von den Poliomyelitisepidemien her bekannt.

a) Die hypersomnisch-ophthalmoplegische Form.

Auch bei Kindern, sogar schon im Säuglingsalter, ist die reine lethargische Form zu beobachten. Dabei findet man alle Abstufungen von der Schläfrigkeit über den Schlaf, den Sopor bis zum Koma. Der Schlaf überfällt die Kinder während ihrer täglichen Beschäftigungen, wobei sie nur mit Mühe wieder geweckt werden können. So konnten wir Fälle beobachten, die während des Essens, Gehens, sogar schon bei dem Versuche, aus dem Bette zu steigen, immer wieder einschliefen. Bei der ärztlichen Untersuchung fallen die Augen zu. Fragt man die Kinder nach irgend welchen Dingen des täglichen Lebens, so geben sie vielfach ziemlich schnell und deutlich Antwort. Kurz nach der Antwort werden sie aber wieder somnolent und schlafen, wenn man sie nicht weiter stört, ein. Manchmal bessert sich der Zustand, um nach wenigen Tagen einem vermehrten Schlafbedürfnis zu weichen. Die Sensibilitätsprüfung, die in den leichten und mittleren Fällen einen normalen Befund gibt, ist ein guter Maßstab für die Schlaftiefe. Sie ist unter Umständen erheblich herabgesetzt. Bei einem Patienten beobachteten wir, daß er beim Essen, während er den Löffel in den Mund führte, immer wieder einschlief, aber verhältnismäßig leicht wieder zum Essen angehalten werden konnte. Der Fieberverlauf, der überhaupt bei der epidemischen Encephalitis ein sehr uncharakteristischer ist, hat keinerlei Einfluß auf das Schlafbedürfnis. Manchmal sieht man nach Abklingen des Fiebers während der ersten Tage sogar eine verstärkte Lethargie. In den schlaffreien Intervallen wechselt eine stärkere Müdigkeit, die sich in gehäuften Gähnen äußert, mit Aufregungszuständen, bzw. Delirien ab. Die nahen Beziehungen zu dem natürlichen Schlaf zeigen sich auch darin, daß die Kinder angeben, zu träumen. Bei einem fünfjährigen Mädchen, das in seiner schlaffreien Zeit völlig munter war, während des lethargischen Zustandes aber viel und fest schlief (keinerlei Reaktionen auf äußere Reize), waren diese Träume so lebhaft, daß das Kind sich spontan darüber äußerte.

Andererseits berichtet Bardach, die eine ausführliche Beschreibung der Düsseldorfer Epidemie gegeben hat, wie die kleinen Patienten sich ruhelos im Bett umherwarfen, den Kopf an das Gitter schlugen, ohne auf Verletzungen zu achten, laut aufschrien, aus dem Bette herauswollten und an der Bettdecke zupften. Bei einem 12jährigen Kinde traten Angstzustände und depressives Irresein auf, in denen es um Hilfe flehte, betete und weinte. Die Patientin schien Visionen von Gott und dem Teufel zu haben und unterhielt sich mit diesem dramatisch in Rede und Gegenrede. Bald wurden die Depressionen durch manische Erregungszustände abgelöst, in denen sie dauernd sang, unmotiviert lachte, sich läppisch gebärdete, das Essen verschmierte, Witze machte, die meist aus Klangassoziationen stammten und von Wortverdrehungen und Wortneubildungen begleitet waren. Außerdem wiederholte sie alles, was man im Saale sprach, mehrere Male und erklärte auf Befragen, sie wisse nicht, warum sie es tue, sie müsse es eben. Im Gegensatz dazu machte sie sinngemäße Bemerkungen, mit denen sie in Vorgänge, die sich im Saale abspielten, eingriff,

während sie die an sie gestellten Fragen ganz unsinnig beantwortete. Der lethargische Zustand kann Tage und Wochen anhalten. Er geht dann häufig in die hyperkinetische Form über. Im schlaffreien Zustande findet man meist eine sehr geringe Mimik, die dem Patienten ein „maskenhaftes“ Aussehen verleiht. Bei den älteren Kindern fällt diese Starre des Gesichts mehr auf als im frühen Kindesalter. Sie wird häufig auch noch beibehalten, wenn das Kind durch seine motorische Unruhe anzeigt, daß es sich bereits im hyperkinetischen Stadium befindet. Wie ähnlich der lethargische Zustand dem natürlichen Schläfe ist, geht schon daraus hervor, daß die Angehörigen vielfach gar nicht auf den Gedanken kommen, daß es sich um einen krankhaften Zustand handeln könnte. Erst die längere Dauer der Lethargie und das Auftreten weiterer encephalitische Symptome gibt dann einen Hinweis auf das abnorme Verhalten der Kinder. Dieses ist um so mehr der Fall, je jünger die Kinder sind.

Eine besondere Abart der lethargischen Encephalitis bei Kindern ist die von v. Pfaundler zuerst beschriebene und von Hofstadt ausführlich mitgeteilte Agrypnie. Nach kürzeren oder längeren Intervallen scheinbaren Wohlbefindens entwickelt sich im Anschluß an manchmal nur angedeutete lethargische, bzw. encephalitische Zustände ein eigenartiges Krankheitsbild, das sich durch äußerst hartnäckige, über Monate sich hinziehende und therapeutisch schwer zu beeinflussende Schlafstörungen auszeichnet. Man findet dabei eine Verzögerung des Einschlafens, ferner eine Verkürzung der 24stündigen Gesamtschlafdauer sowie eine hochgradige, nächtliche Unruhe. Die gesund entlassenen Kinder wurden nach Tagen bzw. Wochen wiedergebracht, da sie „geistern“, indem sie im Bett eine höchst eigenartige motorische Unruhe zeigten und erst gegen Morgen einschliefen. Dabei war das Benehmen tagsüber völlig normal. Die Krankensäle der Münchener Klinik hatten damals (1920) ein eigenartiges Gepräge, da bis zu 8 derartige Patienten gleichzeitig in Beobachtung waren. Hofstadt hat in anschaulicher Weise das eigentümliche Benehmen dieser Kinder beschrieben:

„Schon bei Einbruch der Dämmerung zeigt sich bei einem Teil dieser Kinder ein ganz sonderbares Benehmen. Sie werden unruhig, zappelig, machen sich mit allen möglichen Dingen zu schaffen, nehmen Gegenstände in die Hand, legen sie sofort wieder hin. Anscheinend müde, dann zur gewohnten Zeit zu Bett gebracht, vermögen sie nicht alsbald in jenen, dem Kindesalter eigenen, rasch einsetzenden, langen und tiefen Schlaf zu verfallen, vielmehr setzt mit dem Zubettbringen eine hochgradige motorische Erregung ein. Unruhig wirft sich das Kind von einer Seite auf die andere, setzt sich auf, richtet die Decken, klopft und wendet die Kopfkissen, legt sich wieder hin, hüllt sich ein, um alsbald von neuem geschäftig herumzuarbeiten. Andere beginnen zu grimassieren, schneiden Gesichter, die Zunge wird beständig hin und hergewälzt, herausgesteckt, stundenlang wird mit der Hand über das Gesicht gewischt, die Finger werden in den Mund gesteckt und mit Speichel Decken und Bettgestell beschmiert. Ein anderes Kind liegt zunächst ganz ruhig da, plötzlich stellt es die Beine auf, kreuzt sie, stößt einen Fuß in die Luft, stemmt sich dann auf Ferse und Hinterkopf nach Art des „Arc de cercle“, wirft sich herum, stützt sich auf Kopf und Stirn, wirft das Gesäß in die Höhe, um sich bald darauf mit federnder Bewegung auf die Seite zu werfen. Es beginnt ein anderes Mal mit Decken und Leintuch zu spielen, stopft sie in den Mund, kaut daran herum, dreht sie zusammen,

breitet sie aus, reißt schließlich mit aller Kraft, was es zerreißen kann, so daß Decken und Leintücher in Fetzen gehen. Ein Knabe springt in den Nächten seiner höchsten motorischen Unruhe immer aus dem Bett, wirft sich laut aufschreiend zu Boden, springt wieder auf, legt sich hin, wälzt sich umher, knirscht mit den Zähnen. Während sich die einen bei ihrer großen Erregung ganz ruhig verhalten, keinen Laut von sich geben, reden andere leise vor sich mehr oder weniger verständlich hin, suchen sich mit ihrer Umgebung zu unterhalten, singen, pfeifen, beten, schreien laut auf. Setzt man sich mit dem Kind ins Benehmen, so erweisen sie sich als völlig orientiert über Ort, Zeit und Personen, geben auf Fragen prompte und gute Antworten, nur fällt bei vielen ein hastiges überstürzendes Sprechen auf. Größere Bewußtseinsstörungen fehlen. Nach dem Grunde ihrer Unruhe befragt, wissen sie nichts anzugeben, haben keine Angst, sind frei von Schmerzen und sonstigen Beschwerden, möchten gerne schlafen, ja sie bitten inständig um irgend ein Schlafmittel, verlangen nach Bädern oder Wickeln. Nur in zwei Fällen werden als Grund der Schlaflosigkeit ziehende Schmerzen in den Beinen angegeben, die zum Teil auch schon während der akuten Erkrankung bestanden. Keineswegs erwiesen sie sich aber so stark, daß sie als Ursache der Schlaflosigkeit in diesen Fällen anzusehen wären. Aufgefordert, sich ruhig zu verhalten, vermögen die Kinder auf kurze Zeit ihre motorische Unruhe zu unterdrücken. So geht das unruhige Treiben die ganze Nacht hindurch, bis sich dann gegen Morgen, selten schon gegen 2 oder 3 Uhr ein tiefer, ruhiger Schlaf einstellt, aus dem die Kinder erst gegen Mittag, oft aber auch schon nach einigen Stunden wieder erwachen. Bisweilen aber vermögen sie überhaupt keinen Schlaf zu finden, und nach völlig durchwachter Nacht stehen sie des Morgens mit den anderen Kindern auf. Auch die Versuche, die Kinder tagsüber schlafen zu lassen, und so den nötigen Ersatz für den fehlenden Nachtschlaf zu schaffen, gelangen nur bei einer kleinen Zahl, selbst wenn man die Vorbedingungen für den Eintritt des Schlafes durch Isolierung, abgedunkeltes Zimmer möglichst günstig gestaltete. So kommt es nicht allein zu einer Schlafverschiebung, sondern auch bei einem großen Teil zu einer oft erheblichen Verkürzung der 24stündigen Gesamtschlafdauer. Tagsüber zeigt eine große Anzahl unserer Patienten psychisch ein normales Verhalten, ist zugänglich, brav, spielt und unterhält sich mit den Zimmergenossen, andere sind in ihrem Wesen etwas gedrückt, gehemmt, scheu, zurückhaltend, wiederum andere sind von auffallend heiterer und erregter Stimmung. Auch in den zu Verblödung führenden Fällen vermischen wir die eigenartige Agrypnie nicht“.

Diese Schlafstörung kann sich über Monate, ja sogar bis über Jahresfrist hinziehen. In der Rekonvaleszenz wechseln Nächte normalen Schlafes mit schlaflosen Nächten ab. Die Münchener Epidemie betrug 39 Fälle, nur in 16 Fällen ließ sich die choreatische oder die lethargisch-myoklonische Form in der Anamnese nachweisen, so daß der Verfasser in den übrigen Fällen eine abortiv verlaufene Encephalitis annimmt.

Von Pfaundler und Hofstadt beschreiben die Agrypnie als einen „Spätschaden nach Encephalitis epidemica“. Trotz der vielfach sehr langen Dauer dieser Krankheitsform, wird man heute diesen Typus besser als das „nachakute Stadium“ bezeichnen (Stern), da sie in ihrer weiteren Auswirkung von der Postencephalitis bzw. der chronischen Encephalitis zu trennen ist, bzw. in diese übergeht.

Entsprechende Epidemien wurden gleichzeitig in Meran, Wien, Heidelberg (Moro) und Zürich (Feer) beobachtet. Auch Rütimeyer (Schweiz), Bodlik (Preßburg), Progulski und Gröber (Lwow), Neal, ferner Happ und Blackfan (Amerika), Walter, Rosenhain, Buchowski berichten über ähnliche Fälle. In Anbetracht der regionär recht ausgedehnten Epidemie ist es bemerkenswert, daß an zahlreichen anderen Orten, z. B. auch in Düsseldorf, auch nach Kenntnis dieser Krankheitsform diese Agrypnie nie beobachtet wurde. Wir haben hier also ein charakteristisches Beispiel für die regionäre Prädilektion gewisser Encephalitisformen.

Trotz vieler Theorien über die Genese der lethargischen Form der Encephalitis, die sich vor allem auf die Arbeiten von Trömner stützen, ist auch heute noch eine befriedigende Lösung nicht gefunden. Ebenso schwierig dürfte sich eine Erklärung für das Zustandekommen der Agrypnie finden lassen. Beugnet man sich mit der von Economo schon betonten Störung des in bestimmten Phasen arbeitenden Schlafregulationsapparates, so kann man für die Agrypnie der jungen Kinder eine bei Erwachsenen bemerkenswerterweise nie beobachtete Beeinträchtigung und Verschiebung der Schlafphasen annehmen, die durch das Alter und die Entwicklung bedingt ist. Ob es sich dabei um Störungen eines Hemmungsvorganges handelt, wie wir dies bei den ebenfalls für das Kindesalter charakteristischen psychischen Störungen der postencephalitischen Erkrankungform annehmen, oder ob eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Reizen, seien sie rezeptiver oder motorischer Art im Kindesalter besteht, etwa im Sinne einer „Irradiation“ (Neustadt) mag dahingestellt bleiben.

Mit der lethargischen Form gehen vielfach beim Kinde Lähmungen des Augenmuskelapparates einher. Neben den verschiedenen Formen des Strabismus sieht man am häufigsten eine Ptosis. Auch Akkomodationsstörungen, sowie das Auftreten von Doppelbildern wird zuweilen beobachtet, kann aber natürlich nur bei größeren Kindern geprüft werden. Störungen der Pupillenreaktion lassen sich u. a. beim Auftreten der Anisokorie und Entzündung vielfach als eines der frühesten Symptome feststellen.

Das Auftreten eines Spontannystagmus deutet bei vielen Fällen auf eine Störung des Vestibulärapparates hin. Von den übrigen Hirnnervenstörungen ist die Facialislähmung am häufigsten zu beobachten. Für alle diese Lähmungen ist charakteristisch, daß sie nur vorübergehend auftreten und deswegen gerade bei Kindern leicht übersehen werden können. Bei einer Reihe von Fällen fanden sich Störungen des Augenhintergrundes in Form einer Papillitis, die ebenfalls meist rasch abklang. Die häufig schon zu Beginn der Krankheit auffallende starke Salivation, die von dem Speichelfluß des postencephalitischen Zustandes wegen ihrer kurzen Dauer zu trennen ist, soll ebenfalls hier erwähnt werden.

Im akuten Stadium sind, wenn auch verhältnismäßig selten, Störungen des Muskeltonus und der Muskelkraft als Ausdruck einer cerebellaren Schädigung zu beobachten. So findet man bei älteren Kindern Ataxie und Schwanken, ferner gelegentlich eine starke Asthenie bzw. Adynamie, die sich bis zu Paresen entwickeln kann. Gleichzeitig kann es zu kataleptischen Zuständen kommen. Stern beschreibt z. B. ein neunjähriges Mädchen, das mit starken Augenmuskellähmungen und Hypersomnie eingeliefert wurde. Weckte man die Patientin, so fiel die stark ausgeprägte Weichheit bei allen passiven

Bewegungen auf. Dabei ließ sich eine Katalepsie auslösen; die Arme blieben minutenlang in der unbequemsten Stellung. Auch Zweig beschreibt 2 Fälle, bei denen neben leichten Schlafstörungen und vorübergehenden Hirnnerventstörungen das Hauptsymptom eine hochgradige Hypotonie und Ataxie war. Stern betont die Schwierigkeit einer topischen Diagnostik für diese Symptome, da man es nicht mit scharf umgrenzten Herden, sondern mit diffusen Prozessen zu tun hat, die sich in Gebieten abspielen, in denen die verschiedensten Tonusbahnen z. T. antagonistischer Tendenz zusammenstoßen. Hierzu kommen die Höhlengrauläsionen der vegetativen Apparate mit ihrer Auswirkung auf den Tonus, endlich die Komplikationen durch meningitische Reizungen, die zu Kontraktionen führen können.

Auf das Auftreten des grob- bis feinschlägigen Tremors wird ebenfalls hingewiesen.

b) Die irritative hyperkinetische Form.

Die rein lethargischen Formen sind bei Kindern verhältnismäßig selten. In der Mehrzahl der Fälle traten während des lethargischen Stadiums oder unmittelbar im Anschluß daran Reizerscheinungen auf, die sich in choreatiformen oder klonisch-tonischen Entladungen äußern. Daneben findet man, genau wie beim Erwachsenen, nicht selten Fälle, bei denen man nur die irritativ-hyperkinetische Form beobachten kann. Bei der Krampfbereitschaft namentlich junger Kinder und bei der Häufigkeit cerebro-meningealer Erkrankungen stößt die Differentialdiagnose oft auf Schwierigkeiten. Bei den älteren Kindern sind es namentlich die choreatiformen Erscheinungen, die, falls sonst keine encephalitischen Symptome vorhanden sind, eine Unterscheidung von der Chorea minor erschweren. Auf die für die Differentialdiagnose wichtigen Gesichtspunkte werden wir noch einzugehen haben.

Die choreatischen Symptome finden sich im Gegensatz zur Chorea minor auch schon bei sehr jungen Kindern. So beschreiben z. B. Kemkes und Saenger einen 1 $\frac{3}{4}$ jährigen Knaben, der neben sonstigen encephalitischen Befunden choreatiforme Bewegungen aller Extremitäten zeigte. Bei den älteren Kindern sind die choreatiformen Bewegungen im allgemeinen gröber und stärker ausfahrend als bei der Chorea minor; sie sind gewissermaßen monotoner. Derartige Beobachtungen sind natürlich weitgehend dem subjektiven Urteil des Beobachters unterworfen. Die mangelnde Beeinflussbarkeit durch As-Präparate, die Nichtübertragbarkeit auf Affen — eine Methode, die nur in Kliniken anwendbar ist — das Fehlen cardialer Begleitsymptome, wie sie, allerdings auch nicht immer, bei der Chorea minor nachzuweisen sind, und endlich die anamnesticen Angaben tragen dazu bei, den encephalitischen Charakter der Erkrankung klarzustellen.

Die klonischen Krämpfe können mit wechselnder Stärke Extremitäten-, Rumpf- und Gesichtsmuskulatur befallen. Bald sind sie auf eine Extremität bzw. auf eine Körperhälfte beschränkt, bald greifen sie auf den ganzen Körper über. Eine besondere Form bilden die myoklonischen (myorhythmischen, galvanoiden) Zuckungen (Stern), die sich als brüsche unwillkürliche Zuckungen verschiedener Muskelgruppen äußern, so, „als ob ein Nerv mit galvanischen Reizen intermittierend erregt wird“. Diese Zuckungen hören im Gegensatz zu den choreatischen auch im Schlafe nicht auf. Sie kommen am häufigsten in

der Bauchmuskulatur vor, doch findet man sie nicht selten bei kleineren Kindern auch in der Kaumuskulatur. Bei einem Säugling beobachteten wir typische Salaam-Krämpfe. Eine Abart dieser Form sind die zu Singultus führenden Zwerchfellkrämpfe, die allerdings seltener aufzutreten scheinen als beim Erwachsenen. Auch „tickartige Zuckungen“ im Gesicht und Extremitäten, die nach Tagen wieder verschwinden, wurden beschrieben, z. B. von Hirsch bei einem 11 Wochen alten Säugling.

Die tonischen Krämpfe kommen selten isoliert vor, sie sind fast stets von klonischen Krämpfen begleitet. Bei Säuglingen, aber auch bei größeren Kindern ist die Differentialdiagnose gegen Tetanus nicht immer leicht, da zuweilen schon durch Geräusche oder leiseste Berührung Krämpfe ausgelöst werden und vielfach ein Trismus den Eindruck des Tetanus verstärkt. Bei einzelnen Fällen kommt es zu einem Spasmus der Atmungsmuskulatur, der dann ad exitum führen kann. So gelang es uns bei einem 4 Wochen alten Säugling nur durch künstliche Atmung und Zuführung von Sauerstoff, den Patienten über diesen gefährlichen Punkt hinwegzubringen. Er wurde später geheilt entlassen.

Sensibilitätsstörungen.

Hierbei sind vor allem neuralgiforme Schmerzen zu erwähnen, die vielfach die Krankheit einleiten, nach Unterbrechung wieder heftig auftreten und die Patienten bis in die Rekonvaleszenz hinein quälen. Bardach beschreibt sie als „blitzartig“. Sie treten besonders gern in den Beinen auf und sind so heftig, daß selbst „geduldige Patienten jämmerlich weinten“. Auch die Angaben über Gelenkschmerzen und Bauchschmerzen sind hierher zu rechnen. Nach Stern handelt es sich nicht um einen durch Neuritis bedingten Schmerz, sondern um zentrale Schmerzen. Charakteristisch dafür ist, daß die Schmerzen durch Druck auf die Nervenpunkte nicht gesteigert oder ausgelöst werden. Von dieser Erkrankungsform sind streng zu trennen die neuritischen Begleiterscheinungen, die auch als sog. neuritische oder periphere Form der Encephalitis gewertet werden. Man findet hier sensible Ausfallerscheinungen. Derartige Beobachtungen sind recht selten, werden aber schon im Kindesalter erwähnt. So beschreibt z. B. Stern einen typischen Fall bei einem 13 jährigen Mädchen:

Patient erkrankte aus voller Gesundheit im Januar 1924 mit „furchtbarer Schwäche in den Gliedern“. Starke Lichtscheu. 8 Tage lang leichtes Doppelsehen kleiner Gegenstände. Dämmert immer vor sich hin. Klinisch 22. 2. 1924 ausgesprochene Parese der oberen und unteren Gliedmaßen mit Hypotonie, Verlangsamung der Bewegung. Starke Druckempfindlichkeit sämtlicher Nervenstämmen mit ausgesprochenen Zerrungsphänomenen. Starkes Schwitzen an den Beinen. Liquor nicht zu verwerten, da Blutbeimengung. Im weiteren Verlauf Besserung, doch kann man noch 3 Jahre ein pseudoneurasthenisches Stadium, sowie eine Wesensänderung nachweisen. Stern nimmt eine entzündliche Infiltration der Wurzeln an. Charakteristisch ist das langdauernde pseudoneurasthenische Stadium, welches über die Art der Erkrankung keinen Zweifel läßt.

Die periphere Form der Encephalitis gehört schon in das Gebiet der atypischen Form, bei der vor allem 3 Krankheitsbilder zu erwähnen sind, die die Diagnose der Encephalitis erschweren, nämlich die meningitische, die spinale und die abortive Form.

Bei der meningitischen Form findet man neben encephalitischen Erscheinungen u. a. Nackensteifigkeit, positiven Kernig, bzw. Brudzinski, Kahnbauch, gesteigerte Reflexe, Dermographie und als weiteres Hirndrucksymptom

cerebrales Erbrechen sowie eine Papillitis des Augenhintergrundes. Bei der Lumbalpunktion findet man stets einen erhöhten Druck, gelegentlich eine Zellvermehrung (Lymphocyten). Die Pandysche Reaktion ist vielfach leicht positiv. Bei 2 Fällen, die von Kemkes und Saenger beschrieben und die zunächst klinisch den Eindruck einer Meningitis machten, fand man bei der Sektion nur eine Schwellung und Hyperämie des Gehirns sowie histologisch den für eine epidemische Encephalitis typischen Befund, jedoch keinerlei anatomisch nachweisbare Veränderungen, die für eine Meningitis sprachen.

Die spinale Form, die nach Stern verhältnismäßig selten ist, läßt sich auf herdförmige entzündliche Läsionen im Rückenmark zurückführen. Je nach der Lokalisation, z. B. beim Landry'schen Typus kann die Erkrankung außerordentlich stürmisch verlaufen. Bei einzelnen Epidemien ist der spinale Typus sehr ausgeprägt. So beschreibt Zweig u. a. einen außerordentlich charakteristischen Fall:

3jähriger Junge erkrankt mit Zuckungen in den Armen. Kann den Kopf nicht halten. Schläft nicht. Rhythmische Zuckungen in beiden Armen und der Schulter. Völlige Parese in der Kopf-, Nacken- sowie Beinmuskulatur. Außer fehlenden Bauchdeckenreflexen die übrigen Reflexe normal. Keine meningitischen Symptome. Röntgenologisch vollständiger Zwerchfellstillstand. 20 Stunden nach der Aufnahme Exitus unter den Erscheinungen von Atem- und Herzstillstand. Liquor normal.

Sektionsbefund: Perivaskuläre, kleinzellige Infiltration der Gefäße der Vorderhörner im ganzen Rückenmark. Am stärksten die Veränderungen am Halsmark und in der Brücke, aber auch in den Basalganglien.

c) Die atypische Form.

Bei einer Reihe von Patienten verläuft das akute Stadium der Encephalitis so leicht, daß man erst im Stadium der chronischen Encephalitis nachträglich die Diagnose einer bereits „geheilten“ Encephalitis ep. acuta stellen kann. Auch bei rechtzeitiger und guter Beobachtung gibt es Fälle, die völlig „uncharakteristisch“ verlaufen.

So beschreiben Kemkes und Saenger ein 9jähriges Mädchen, das 4 Tage vor der Aufnahme in die Klinik mit Schmerzen im Genick und Fieber bis 39° erkrankte. Es wurde dann unruhig und steif und hatte Schwierigkeiten beim Schlucken.

Der klinische Aufnahmebefund ergab: Augen halb geschlossen, keine Mimik, nicht bewußtlos. Rechte Pupille weiter als linke. Schlanke Lähmung des rechten Oberarmes, Adductorenlähmung des rechten Beins. Pat.-Achilles-Bauchdeckenreflex aufgehoben. Lumbalpunktion o. B.

Am folgenden Tage kurzdauernde tonisch-klonische Zuckungen der Extremitäten, Stuhlabgang, Exitus.

Sektionsbefund: Schwellung und Hyperämie des Gehirns. Mikroskopisch am Boden des 4. Ventrikels und Aquäduktus sowie in den zentralen Ganglien reichlich typische mantelförmige perivaskuläre Rundzelleninfiltrate.

Path. anat. Diagnose: Enceph. epid.

Eine „interessante Encephalitis-Epidemie in einer Säuglingsabteilung“ beschrieben Duzár und Baló (Budapest). Es wurde ein 2½ Monate alter Säugling unter dem Bilde einer infektiösen Intoxikation in die Klinik aufgenommen. Im Anschlusse daran erkrankte ein 2 Monate alter Säugling an denselben Erscheinungen und von da verbreitete sich die Erkrankung wie ein „flammendes Meer“. Die Sektion des 1. Säuglings ergab Thromben in den Gehirngefäßen und in der Vena jugularis, ein Befund, der, wie auch Stern betont, nicht für eine epidemische Encephalitis spricht. Von 11 Säuglingen sind 9 nach einer

Krankheitsdauer von 6—8 Tagen gestorben, der Sektionsbefund bei 7 Säuglingen war annähernd derselbe, einige hatten außerdem noch Bronchopneumonien und Darmerscheinungen. Derartige Epidemien sind, wie auch an Hand eigener Erfahrungen in einem Säuglingsheim in Freiburg i. B. und auch neuerdings in Düsseldorf beobachtet werden konnte, rein grippale Erkrankungen, die nicht mit der Encephalitis epidemica identifiziert werden dürfen. Andererseits zeigte ein Fall von Duzár und Baló aber auch charakteristische perivasculäre Infiltrate! Außerdem konnte ich in Düsseldorf (wie bei der Beschreibung der sporadischen Encephalitisfälle ausführlich gezeigt werden wird) 3 Säuglinge beobachten, die ebenfalls unter der Diagnose einer „Intoxikation“ in die Klinik aufgenommen und behandelt wurden und bei denen erst die Sektion einen charakteristischen Befund für die epidemische Encephalitis ergab.

Die Reflexe ergeben ein sehr wechselndes Verhalten. Meist findet man eine Steigerung der Patellar- und Achilles-Sehnenreflexe, Babinski ist häufig positiv, ein Zeichen, das bekanntlich beim jungen Kinde keine pathognomonische Bedeutung hat. Gelegentlich findet man Patellar- und Fußklonus, nicht selten fehlen Bauchdeckenreflexe. Differentialdiagnostisch sind diese Symptome jedoch nicht ohne weiteres zu verwerten.

Der Liquor ergibt ebenfalls keinen charakteristischen Befund. Bei einer Reihe von Fällen, bei denen das Krankheitsbild keinerlei Zweifel an der Diagnose der Encephalitis epidemica erlaubt, findet man einen völlig normalen Liquorbefund. Eiweiß negativ oder schwach positiv. Wie beim Erwachsenen läßt sich zuweilen eine Hyperglykose nachweisen. Die Mastix-Fällung soll nach Levy auf eine organische Schädigung des Gehirns hindeuten. Neben normalen Zellzahlen findet man Zellvermehrungen bis zu 3—400 Zellen. Der Druck ist meist erhöht, kann sich aber nach wiederholten Punktionen wieder ausgleichen.

Eine intracutane Auto-Seroreaktion beschreibt Quest, der bei 3 Kindern mit Encephalitis nach Injektion von Lumbalflüssigkeit einen positiven Befund erhielt, während die Kontrollserien negativ blieben. Dieser vielleicht für die Diagnostik wichtige Befund wird sonst nirgends in der Literatur erwähnt, er ist aber vielleicht doch von Bedeutung, da wir ohne Kenntnis dieser Arbeit einen entsprechenden Befund bei einem Falle von sporadischer Encephalitis erheben konnten. Wir fanden nämlich diese Reaktion bei einem Fall von sporadischer Encephalitis mehrfach nach Lumbalpunktionen an der Punktionsstelle, in die offenbar Liquor hineingesickert war. Wie weit diese Beobachtung diagnostisch zu verwerten ist, muß weiteren Beobachtungen vorbehalten bleiben.

Exantheme wurden mehrfach, auch bei der Düsseldorfer Epidemie, beobachtet; sie sind flüchtig und haben häufig einen morbilliformen, bzw. scarlatiniformen Charakter.

Das Blutbild ergibt, wie beim Erwachsenen, keinerlei charakteristischen Befund. Nach v. Mettenheim findet man zwar in der Mehrzahl der Fälle eine Steigerung der Gesamtleukocytenzahl, die sich durch eine Verminderung der Neutrophilen mit linksseitiger Kernverschiebung, einer Lymphocytose, einer Basopenie und einem Sinken der Eosinophilen auszeichnet. Entsprechende Angaben über ein derartiges, gesetzmäßiges Verhalten, namentlich im Kindesalter, sind sonst nicht vorhanden. Sie fehlten auch bei den Fällen der Düsseldorfer Epidemie.

Urin: Abgesehen von febriler Albuminurie, die wie bei allen Infektionskrankheiten auch hier zu beobachten ist, findet sich mit Ausnahme einer Beobachtung von Bardach kein pathologischer Befund. Sie beschreibt bei einem Säugling das Auftreten von reichlich Zucker im Urin und verweist auf einen entsprechenden Fall von *Economio*, der bei einer allerdings schon 56 jährigen Patientin ebenfalls eine erhebliche Glykosurie beobachtete, diese aber nicht für ein Zeichen einer Läsion etwa des Zuckerzentrums hielt, obgleich er die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhangs zugibt. Das Auftreten von Zucker bei schwerkranken Säuglingen — es sei hier nur an das Bild der Intoxikation erinnert — ist aber noch vieldeutiger, so daß aus einer derartigen Einzel-Beobachtung weitere Schlüsse nicht zulässig sind.

Pathologisch-anatomischer Befund. Sektionsbefunde der epidemischen Encephalitis bei Kindern sind nur in geringem Umfange vorhanden. In der ersten Veröffentlichung von *Economio* finden sich nun unter den 5 zur Sektion gekommenen Patienten nicht weniger als 3 Kinder, und zwar Fall 4 (14 jähriges Mädchen), Fall 10 (14 jähriges Mädchen) und Fall 11 (14 jähriger Junge). Es mag daher gestattet sein, ganz abgesehen von der historischen Bedeutung dieser Arbeit, die Sektionsbefunde *Economios* auszugsweise wiederzugeben.

Makroskopisch findet man stets eine fleckweise Hyperämie der weichen Hirnhäute, deren Gefäße im allgemeinen auffallend stark gefüllt sind, sowie ein diffuses Ödem derselben. Die Veränderungen sind über die ganze Oberfläche gleichmäßig verbreitet. Die Hirnmasse erscheint weich; im Schnitt zeigt sich eine akute Hyperämie in toto mit auffallender Rötung der Hirnrinde und punktförmigem, flohstichartigem Hervortreten der gefüllten Gefäße innerhalb derselben. Die graue Substanz der Stammganglien ist ebenfalls auffallend hyperämisch und sticht stark ab von der umgebenden weißen Substanz. Im ganzen ist das Großhirn ödematös durchtränkt, manchmal ist die eine Hemisphäre mehr betroffen als die andere. Auch in der Vierhügelgegend, in der Gegend des Pons und der Medulla oblongata zeigt sich eine starke Hyperämie mit stellenweise graurötlicher Verfärbung der ganzen Substanz, die gequollen und von auffallend weichlicher Konsistenz ist. Das Rückenmark ist ebenfalls hyperämisch und zeigt fleckenweise besonders in den oberen Abschnitten eine rötliche Verfärbung und Ödem der grauen Substanz der Vorder- und Hinterhörner. Bei Fall 11 waren zahlreiche Blutungen in der Hirnrinde zu sehen, an einzelnen Stellen war die ganze Hirnrinde direkt durch einen blutigen Brei ersetzt.

Mikroskopisch findet man an den Meningen regelmäßig krankhafte Veränderungen, aber nur leichteren Grades, wobei die Basis nicht stärker betroffen ist als die Konvexität. Die Veränderungen sind auch hier fleckweise angeordnet und bestehen aus einer spärlichen Ansammlung von Rundzellen, anscheinend Lymphocyten, zwischen den etwas aufgelockerten Blättern der Arachnoidea, während die Pia selbst nicht sonderlich verändert erscheint. Nur an den Blutgefäßen der Leptomeningen ist die Ansammlung der Rundzellen etwas massiver. Das Infiltrat besteht meistens aus Lymphocyten, daneben einzelne größere Rundzellen und ganz vereinzelt Plasmazellen. Hier und da sieht man Gitterzellen. Auch in der Pedunculus — in der Ponsgegend sowie in den Leptomeningen der Oblongata sind die eben angeführten entzündlichen Veränderungen nicht ausgesprochener als an der Hirnoberfläche.

Die Veränderungen in der Nervensubstanz bestehen in Entzündungsherden mit a) Infiltration der Gefäße, b) des Gewebes und c) Neuronophagie. Sie betreffen vor allem die graue Substanz und zwar sowohl Hirnrinde als Stammganglien, zentrales Höhlengrau, das Grau der Vierhügel, der Haube, der Substantia reticularis der Brücke und der Oblongata, bald die eine, bald die andere Gegend mehr in Mitleidenschaft ziehend, bald in kontinuierlichem großem Zusammenhang, bald kleinere und sogar aller kleinste mikroskopische Herde bildend. Im Großhirn und im Rückenmark, wo graue und weiße Substanz scharf voneinander getrennt ist und zum Teil vasculär gesondert versorgt wird, ist die graue Substanz mit einer gewissen Elektivität erkrankt und die Marksubstanz so gut wie intakt, während z. B. in der Brückengegend, wo graue und weiße Substanz vielfach übereinander geschichtet liegen, oft Herde die graue sowohl als die weiße Substanz in Mitleidenschaft ziehen. Aber auch die graue Substanz selbst scheint gewisse Unterschiede in der Affinität zum Erkrankungsgifte aufzuweisen und zwar derart, daß die Substanz des zentralen Höhlengraus die hintere Infundibularwand, die Regio subthalamica, das Grau zwischen den großen Kernen, das sich in die Substantia nigra fortsetzt, die Substantia reticularis tegmenti, der Boden der Rautengrube und die darin liegenden dorsalen Kerne leichter erkranken als die übrigen Teile der grauen Substanz. Das Kleinhirn nimmt teil an der allgemeinen Hyperämie, doch sind für gewöhnlich seine Gefäße und sein Parenchym nicht sonderlich infiltriert.

An den Gefäßen der grauen Substanz findet man die auffallendsten Veränderungen in Form von Infiltrationen. Die Gefäße sind stark hyperämisch und zeigen vielfach eine kleinzellige Infiltration, die besonders die adventitielle Gefäßscheide betrifft. Diese erscheint aufgeblättert, in ihren Maschen werden die Zellen wie in einem Netze gefangen gehalten. Die Infiltration erfolgt durch kleine Rundzellen, die größere Gefäße manschettenartig umgeben können, meist aber nur einen kurzen Abschnitt der Gefäße befallen. Überschreitet ein infiltriertes Gefäß die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz, so kann man oft beobachten, wie die Manschette des Infiltrats an der Grenze unvermittelt absetzend auf den Gefäßteil in der weißen Substanz nicht übergreift. Die inneren Partien der Gefäßwand sind meist ganz frei von Infiltration.

Die Zellen des Infiltrates bestehen größtenteils aus Lymphocyten, sowie aus jungen und älteren Plasmazellen, ferner aus Polyplasten und weniger häufig aus polynucleären Leukocyten, letztere besonders in den Gefäßwänden der Hirnrinde. Vereinzelt findet man auch Gitterzellen und Körnchenzellen, sowie Adventitialzellen, die mit Fettkörnchen angefüllt sind. Perivasculäre Blutungen findet man ebenfalls regelmäßig, vor allem in den Stammganglien, in der hinteren Infundibularwand und am Boden der Rautengrube. In einem Fall (Fall 11) erstrecken sich die Blutungen auch in das nekrotische Parenchym der Hirnrinde. Die Gefäße der Marksubstanz zeigen keine krankhaften Veränderungen.

Die Veränderungen des Nervenparenchyms bestehen in einer herdweisen Infiltration des Parenchyms, sowie in einer Zerstörung der Ganglienzellen und zwar sowohl durch Neuronophagie wie durch andere Zelldegeneration. Diese Veränderungen betreffen nur die graue Nervensubstanz, sie sind meistens verbunden mit Gefäßinfiltrationen, können aber auch isoliert auftreten. Die Herde im Rindengrau reichen niemals bis an die Oberfläche, die Veränderungen sind

graduell sehr stark verschieden. Das Infiltrat besteht auch hier aus lymphoiden Elementen, doch findet man gelegentlich auch mononucleäre Zellen und polynucleäre Leukocyten. Vereinzelt findet man auch Plasmazellen. In der Nähe der Blutgefäße sieht man auch Gliazellen mehr oder weniger reichlich vermehrt. In den akuten Fällen findet man ziemlich scharf abgegrenzte Herde von Leukocyten mit Polyblasten mitten im gesunden Gewebe liegend, die wie ein mikroskopisch kleiner Absceß aussehen, ohne aber einzuschmelzen.

Neuronophagie ist ebenfalls ein charakteristischer Befund und durch das Zugrundegehen von Ganglienzellen durch Phagoeytose bedingt. Derartige kleine Herde findet man nicht selten auch in sonst völlig normalem Gewebe. Dieses Bild ist so typisch, daß man daraus allein die Diagnose der Encephalitis stellen kann. An den Stellen, wo durch starke Neuronophagie oder durch sonstige Zellzerstörung das rein nervöse Parenchym zugrunde gegangen ist, beobachtet man eine außerordentliche Zunahme der Gliazellen unter Umständen mit reichlicher Gliafaserbildung.

Im einzelnen gibt *Economio* folgende Sektionsbefunde:

Fall 4 (14 Jahre). Knöchernes Schädeldach normal, Dura mater straff gespannt, an der Innen- und Außenfläche glatt, sehnig glänzend, sämtliche Sinuse mit zum Teil geronnenem, zum Teil flüssigem Blut erfüllt; die zarten Hirnhäute abnorm injiziert, besonders über der Konvexität des rechten Scheitel- und Hinterhauptlappens, sowie partiell auch an der Gehirnbasis; im Subarachnoidealraum reichlich seröse Flüssigkeitsansammlung. An Frontalschnitten durch das Großhirn besteht eine ungleichmäßige Injektion der Rindensubstanz; besonders in der rechten Hemisphäre zeigt das Rindengrau partiell eine ausgesprochen rötliche Färbung, während in der linken Hälfte dasselbe eine blaßgraue Färbung zeigt. Die stärker injizierten Partien scheinen auch etwas gequollen zu sein. Ferner besteht in einzelnen umfangreicheren Partien des rechten Scheitel- und Hinterhauptlappens bei verminderter Konsistenz ein Vorquellen und Anämie der Marksubstanz, welche Beschaffenheit der Hirnsubstanz beim Vergleich mit den entsprechenden Stellen der anderen Seite besonders in die Augen springend ist. Ausgesprochene Erweichung oder encephalitisches Herde fehlen jedoch durchweg. Das Ventrikependym (II, III, IV) makroskopisch unverändert.

Im oberen Brustmark sind Vorder- und Hinterhörner abwechselnd normal oder deutlich gerötet und dann auch verbreitert und die Konturen etwas unregelmäßig. Das Rückenmark scheint an solchen Stellen etwas weicher zu sein, doch ist die Struktur durchweg wohl erhalten. Die zarten Rückenmarkshäute sind makroskopisch unverändert. Medulla und Pons im Durchschnitt anscheinend normal.

Fall 10 (14 Jahre). Dura mater gespannt, außen und innen glatt, sehnig glänzend. Zarte Hirnhäute ungleichmäßig, zum Teil stark injiziert, Gehirn etwas geschwellt und Windungen abgeflacht, Schnittfläche feucht, stark hyperämisch und von reichlichen wegwischbaren Blutpunkten und kleinsten Hämorrhagien durchsetzt. Das Ependym der Hirnhöhlen unverändert. Im Rückenmarke die Vorderhörner im oberen Brustmark und Halsmark zum Teil etwas verquollen und diffus hyperämisch.

Fall 11 (14 Jahre). Dura mater straff gespannt, an Außen- und Innenfläche sehnig glänzend. Das Gehirn geschwellt und in die Schädelbasis und Kranium hineingepreßt, die Impressiones digitales stark entwickelt. Die Leptomeningen zeigen eine diffuse starke Injektion, welche an der Unterfläche beider Schläfenlappen besonders mächtig ausgebildet sind; keine Trübung der Leptomeningen, keine Flüssigkeitsansammlung im Subarachnoidealraum. Am Durchschnitt zeigt das Gehirn eine diffuse starke Hyperämie und überdies besonders im Rindengrau zahlreiche herdförmig angeordnete kleinste bis stecknadelkopfgroße Blutungen. Dementsprechend ist das Gehirn sehr weich und stark durchfeuchtet, stellenweise zerfließlich. Ependym makroskopisch normal. Kleinhirn am Durchschnitt lediglich nur hyperämisch, Stamm hyperämisch und feucht.

Die zarten Rückenmarkshäute makroskopisch ohne wahrnehmbare Veränderungen. Die Zeichnung des Rückenmarksquerschnittes durchweg erhalten, nur erscheinen die Vorder-

hörner innerhalb der Intumeszenzen teilweise verbreitert, unregelmäßig rötlichgrau, zum Teil selbst etwas eingesunken. Das Rückenmark ist stark durchfeuchtet und weich.

Schminke beschreibt den Sektionsbefund bei 3 Kindern (ohne Angabe des Alters), die an den typischen Erscheinungen der epidemischen Encephalitis gestorben sind. Er fand in Übereinstimmung mit den Befunden am Erwachsenen ebenfalls perivaskuläre, manschetttenförmige Rundzelleninfiltrationen besonders um die Venen herum, ferner eine Degeneration von Ganglienzellen mit Neuronophagie sowie eine perivaskuläre Infiltration der weichen Hirnhäute. Die Reaktion der Glia war bedeutend stärker, als man sie bei Erwachsenen antrifft, ebenso die perivaskuläre Vermehrung der protoplasmatischen und faserigen Glia. Als einen bisher noch nicht beschriebenen Befund berichtet er über Kalkkonkremente in der Umgebung der Gefäße, welche aus einer Verkalkung fettiger Abbauprodukte gliös-nervöser Substanz herrührten.

Mensi beobachtete bei seinen Fällen ebenfalls kleinzellige perivaskuläre Infiltrationsherde sowie Entzündungsherde und punktförmige Hämorrhagien, die sich besonders in der Brücke, den Hirnschenkeln und den striären Kernen lokalisierten.

Zweig gibt einen kurzen Sektionsbefund eines 3 jährigen Kindes, das kurze Zeit nach der Erkrankung (20 Stunden nach der Aufnahme) ad exitum kam. Man fand dabei eine perivaskuläre, kleinzellige Infiltration der Gefäße der Vorderhörner im ganzen Rückenmark, am stärksten Veränderungen am Halsmark und in der Brücke, aber auch an den Basalganglien. Dieser Fall ist insofern von Bedeutung, als er eine reine Form des spinalen Typus darstellt.

Kemkes und Saenger berichten über einen Sektionsbefund bei einem 9 jährigen Mädchen (Fall 5), das schon am 5. Krankheitstag starb. Die Sektion ergab Schwellung und Hyperämie des Gehirns. Mikroskopisch fand man am Boden des 4. Ventrikels, am Aquaeductus und den zentralen Ganglien reichlich typische mantelförmige, perivaskuläre Rundzelleninfiltrate. Dieser Fall, den wir schon bei den atypischen Formen beschrieben haben, verlief klinisch völlig uncharakteristisch. Dieselben Verfasser geben dann noch zwei weitere Sektionsbefunde, die insofern von Bedeutung sind, als das klinische Bild die meningitischen Symptome durchaus in den Vordergrund drängten, pathologisch anatomisch aber keinerlei Veränderungen der Meningen nachweisbar waren.

Fall 6 (3³/₄ jähriges Mädchen). Vor 3 Wochen mit Wesensveränderungen erkrankt. Zunehmende Benommenheit, vorübergehend krampfartige Zuckungen in Armen und Beinen.

Befund: Starke Benommenheit, Augenlider halb geöffnet, Bulbi in dauernder Bewegung aber nach verschiedenen Richtungen. Träge Lichtreaktion. Leichte Facialisparesie rechts. Ab und zu ausfahrende Bewegungen der Extremitäten. Muskeltonus schlaff, rechts Patellarreflex positiv. Nackensteifigkeit, Kernig und Brudcinski positiv! Links Patellarreflex mäßig erhöht, 70 Zellen (Lymphocyten, Leukocyten, Gitterzellen). Zucker positiv. 2 Tage nach der Aufnahme unter Zunahme der meningitischen Erscheinungen Exitus.

Sektionsbefund: Schwellung und Hyperämie des Gehirns.

Mikroskopisch: Hirnstamm und Gegend des Aquaeductus vermehrte Füllung der Gefäße. Mantelartige, perivaskuläre Ansammlung von Rundzellen um zahlreiche, kleine Gefäßäste. Auch sonst, besonders in der Aquaeductusgegend kleine, lockere Infiltrate in der Gehirnsubstanz. Pathologisch-anatomisch: Encephalitis epid.

Fall 7 (12jähriges Mädchen). Am Tage vorher mit Fieber erkrankt, seit 3 Tagen Erbrechen. Schief gestern den ganzen Tag. Seit heute stierer Blick, Augenverdrehen, Doppelsehen, Sprachstörung, benommen, klosige Sprache, Spontannystagmus, Facialislähmung rechts, Hyperästhesie, Liquor klar, Druck normal, Zucker positiv, 55 Zellen (Lymphocyten, Leukocyten, Gitterzellen). 2 Tage später plötzlicher Exitus.

Sektionsbefund: Gehirnödem.

Mikroskopisch: In der Gegend des Aquaeductus und in den zentralen Ganglien sowohl kleine perivasculäre Infiltrate als auch kleine Erweichungsherde mit Infiltrationen in der Gehirnsubstanz. Pathologisch-anatomisch: Encephalitis epid.

Blasi gibt den histologischen Befund eines 7 jährigen Mädchens, das unter stürmisch verlaufenden Symptomen ad exitum kam. Er beschreibt eine abnorme Zunahme der lymphocytären Elemente der Pia und des Plexus, leichte regressive Veränderungen in den Rindenganglien und den basalen Kernen, enorme perivasale Lymphocytenmassen, gleichmäßige Zunahme der Gliazellen in der grauen und weißen Substanz, Fehlen von Veränderungen in den Hirnnervenkernen mit Ausnahme des Oculomotorius, kleinste Hämorrhagien, Fehlen reaktiver Entzündungserscheinungen, sowie Veränderungen, die makroskopisch einem Ödem und Hyperämie des Gehirns entsprachen.

Therapie. Eine spezifische Behandlung der epidemischen Encephalitis im akuten Stadium, etwa mit Rekonvaleszentenserum, wurde, wenigstens soweit man sich darüber aus den Veröffentlichungen bzw. aus den hier zur Verfügung stehenden Krankengeschichten orientieren kann, nicht versucht. Bei der Behandlung sporadischer Fälle, über die wir noch berichten werden, hatten wir gelegentlich den Eindruck einer günstigen Wirkung des Rekonvaleszenten-serums. Von medikamentösen Mitteln wurden vielfach Urotropin per os bzw. per injektionem (40⁰/₀ Lösung) 1—4 g täglich verabreicht. Ein sicherer Erfolg wurde nicht beobachtet, ebensowenig von der intravenösen Injektion von Trypflavin (20 ccm einer $\frac{1}{2}$ ⁰/₀-Lösung).

Über die Wirkung der therapeutischen Lumbalpunktion gehen die Ansichten auseinander, wir selbst, ebenso auch v. Mettenheim, halten sie aber für zweckmäßig und haben nie irgendwelche Schädigung dabei beobachtet. Gegen die Aufregungszustände und Krämpfe werden die üblichen Narkotica mit wechselndem Erfolg angewandt, am wirksamsten war das Chloralhydrat (0,5—1,0 als Klysma). Das Scopolamin, das man allerdings in verhältnismäßig großen Dosen verabreichen muß (0,00025—0,0005) ebenso wie Atropin ($\frac{3}{10}$ —1 mg p. d.) haben sich uns bei den spastischen Zuständen gut bewährt.

Bei der Agrypnie sind nach Hofstadt die meisten Narkotica ohne jeden Erfolg, rufen sogar vielfach statt einer Dämpfung eine Steigerung der Unruhe hervor. Erst bei Dosen, die den Erwachsenen-Dosen entsprechen, gelingt es bisweilen, nach 2—4 Stunden einen etwa 7—12 stündigen Schlaf zu erzielen. Am wirksamsten war das Chloralhydrat in Dosen von 1—1,5 g. Doch sah man auch hierbei Versager. Bei der langen Dauer dieser Krankheit versuchte man auch durch Suggestion, Hypnose oder Milieuwechsel eine Besserung zu erzielen, ebenfalls ohne Erfolg. Auch warme Vollbäder versagten. Besser bewährten sich feuchte Packungen, wenn man sie mit der Verabreichung von Chloralhydrat kombinierte. Als die Therapie der Wahl ergab sich eine völlige Immobilisierung der Patienten durch Einpacken in trockene Decken, wobei die Patienten zunächst in Schweiß gerieten und in tiefen Schlaf fielen.

Die von Lust empfohlene fiebererzeugende Injektion von Milch (1 ccm intramuskulär) soll ebenfalls eine sedative Wirkung ausüben.

Neben den sonstigen pflegerischen Maßnahmen, die in schweren Fällen eine Überweisung in das Krankenhaus unbedingt nötig machten, soll hier noch vor allem auf die Schwierigkeit der Ernährung hingewiesen werden, die vielfach

nur durch Sondenfütterung möglich ist. Bei den mit Krämpfen einhergehenden Formen muß der Patient vor Verletzungen geschützt werden (Gitterbett, Auspolsterung des Bettes, sowie die sonstigen auf den in „Unruhigenabteilungen“ üblichen Maßnahmen. Bei den Patienten mit spastischen Kramp fzuständen muß auf Decubitus geachtet werden (Hautpflege, Wasserbett).

Prognose der Fälle: Will man sich aus den Veröffentlichungen über die epidemische Encephalitis ein Urteil über die Heilungsaussichten bilden, so wird man sich, wie übrigens auch aus den abschließenden Epikrisen der Krankengeschichten, sehr leicht einer Täuschung hingeben. Wissen wir doch, daß vielfach von einer Heilung gesprochen wird, wo man höchstens von einer scheinbaren Heilung des akuten Stadiums reden könnte, da auch solche „geheilten“ Kinder noch nach Jahren mit den Erscheinungen einer Postencephalitis bzw. chronischen Encephalitis eingeliefert werden. Ein Fall unserer Beobachtung erkrankte erst 7 Jahre nach seiner scheinbaren Heilung an „Charakterveränderungen“! Bei vielen Kindern geht das akute Stadium mehr oder weniger direkt in das chronische über, so daß hier von vornherein der ungünstige Ausgang zu erkennen ist. Auf das Schicksal der Kinder, die eine Encephalitis durchgemacht haben, wird noch bei der Beschreibung der postencephalitischen Störungen ausführlich hingewiesen werden.

Trotzdem dürfen wir wohl annehmen, daß bei einer Reihe von Fällen eine restlose Heilung möglich ist. So berichtet z. B. Hirsch (briefliche Mitteilung), daß bei dem s. Zt. 11 Wochen alten Säugling, dessen Erkrankungsgeschichte wohl als eine der ersten veröffentlicht wurde, keinerlei Schädigung weder körperlicher noch geistiger Art zu beobachten ist und daß er „nicht neuropathischer ist, als es seinem Milieu entspricht“. Da dieser Fall immerhin 9 Jahre zurückliegt, so ist die Annahme einer völligen Heilung berechtigt.

Die primäre Mortalität ist in den verschiedenen Epidemien außerordentlich schwankend. Gelegentlich wird eine Mortalität bis zu 28% (Neal) mitgeteilt. Von den 27 Fällen Stadelmanns starben sogar 12, doch haben wir schon anderen Orts darauf hingewiesen, daß es sich dabei nicht nur um reine Fälle von Encephalitis gehandelt hat. Von den 13 Fällen der Düsseldorfer Epidemie (Bardach) starb nur einer.

Ebenso ist die Krankheitsdauer, auch in den Fällen scheinbarer Heilung, häufig eine recht verschieden lange; sie kann Tage, Wochen und Monate betragen.

II. Die chronische Encephalitis und die postencephalitischen Erscheinungen.

Während die chronische Encephalitis der Erwachsenen sich in der Hauptsache im amyostatischen Symptomenkomplex erschöpft, findet man bei Kindern bzw. jugendlichen Erwachsenen, die ihre akute Erkrankung im Kindesalter durchgemacht haben, erheblich häufiger Veränderungen auf psychischem Gebiet, die vielfach die übrigen somatischen Erscheinungen in den Hintergrund drängen. Die Literatur über die chronische Encephalitis und die postencephalitischen Störungen ist viel umfangreicher als die der akuten Encephalitis im Kindesalter, da diese Fälle nicht nur von den Kinderärzten, sondern auch von Psychiatern beobachtet werden. Sie reichen häufig bis in das Erwachsenenalter

hinein, sind nicht selten anstaltsbehandlungsbedürftig und darum leichter zu erfassen. Schon Strümpel hat in seiner grundlegenden Arbeit über die Encephalitis der Kinder (1885), die offenbar Fälle der verschiedensten Ätiologie betraf, (z. B. je ein Fall nach Masern und Scharlach) darauf hingewiesen, daß man zwar selten Intelligenzveränderungen, zuweilen aber moralische Defekte als Folge der Erkrankung zu beobachten Gelegenheit hat. Er beschreibt, daß die Kinder auffallend störrisch und ungehorsam sind, und eine große Neigung zum Verheimlichen und Lügen haben.

Die ersten Erscheinungen nach Ablauf des akuten Stadiums werden häufig als „Narbensymptome“ betrachtet. Daneben finden sich aber auch Fälle, bei denen man nach Ablauf von Jahren bei der Sektion frische Befunde antrifft, so daß man mit Recht von einer chronischen Encephalitis sprechen kann. Klinisch lassen sich diese Stadien nicht ohne weiteres unterscheiden, zumal man gerade bei jugendlichen Patienten auch mit der Variante des Wachstums und des biologischen Ausbaus des Zentralnervensystems zu rechnen hat, auf den noch nicht abgeklungene Prozesse ebenso wie Narbenbildungen eine weitgehende und individuell verschiedene Auswirkung zeigen müssen. Wie schwierig die Beurteilung dieser Prozesse ist, ergibt sich daraus, daß oft erst nach Ablauf von Jahren die charakteristischen Veränderungen auftreten.

Schon bei Säuglingen wurde gelegentlich ein chronischer Verlauf beobachtet.

So berichtet Cornelia de Lange über 2 Kinder von 13 und 7 Monaten, bei denen die Erkrankung mit Krämpfen, Zungenbewegungen, intermittierender Steifigkeit, erhöhten Reflexen und nächtlichem Atmungssyndrom begann und einen ausgesprochen chronischen Verlauf nahm. Das eine Kind wurde wieder völlig gesund, während das andere einen Defekt behielt.

Mit Stern teilen wir die neurologischen Symptome des chronischen Stadiums in 3 Formen:

1. akinetisch-hypertonisches Stadium (häufig kombiniert mit Tremor),
2. spastisch-athetotisches Stadium,
3. choreatisches Syndrom.

Der amyostatische Symptomenkomplex (Parkinsonismus), der beim Erwachsenen in bis zu 50% der Fälle auftreten kann, findet sich im Kindesalter weniger. Er kann sich unmittelbar an die akute Erkrankung anschließen, oder, allerdings seltener, nach einer Zeit scheinbaren Wohlbefindens auftreten. Schon die Tatsache, daß in den meisten Veröffentlichungen über akute Encephalitis im Kindesalter gleichzeitig auch Fälle mit Späterscheinungen mitgeteilt werden, spricht in diesem Sinne. So wurden z. B. in der Düsseldorfer Epidemie (1921) unter 13 Fällen schon 7 Fälle mit Späterscheinungen beobachtet. Bei diesen Patienten war eine deutliche Abnahme der Intelligenz und der Merkfähigkeit zu bemerken. Kinder, die früher ganz gut in der Schule gewesen sein sollen, konnten nur mit Mühe kleine Additionsrechnungen ausführen, versagten aber völlig bei höheren Anforderungen und entsprachen auch sonst in ihren Leistungen nicht ihrem Alter. Wie bei allen diesen Fällen war auch hier eine mangelnde Mimik außerordentlich charakteristisch. Der „Mangel an Antrieb“ (Hauptmann) äußerte sich in einer Bewegungsarmut und Beschäftigungslosigkeit. Die Kinder

saßen stundenlang auf einem Stuhle, starrten vor sich hin, ohne den Wunsch nach einem Buch oder Spielzeug zu äußern. Einigen Kindern war eine eigentümliche, „affenartige Haltung“ eigen, die sich zum Teil während der Krankheit und unter der klinischen Beobachtung entwickelte. Die Schultern waren nach oben gezogen, der Oberkörper nach vorne gebeugt, der Rücken gekrümmt, die Knie nicht durchgedrückt. Der Gang war steifbeinig, schlürfend, die Füße klebten am Boden und der Oberkörper wurde beim Gehen nur wenig bewegt (Bardach). Von hier aus führen Übergänge zum Parkinsonismus, wie er früher in dieser Form fast nur bei Erwachsenen zu beobachten war. Bardach gibt eine vorzügliche Schilderung eines 14jährigen Knaben, der eine starke Bewegungsarmut und Hemmung der Innervation der Muskeln bei willkürlichen Bewegungen hatte. Man konnte dem Patienten anmerken, wie er sich Mühe gab und wie er Zeit brauchte, bis der Willensimpuls bei einer an ihn gerichteten Aufforderung, der er nachzukommen wünschte, wirksam wurde. Eine Willenssperrung bestand aber nicht. Leitete man bei ihm eine Bewegung ein, führte man ihm z. B. beim Essen einmal die Hand zum Munde, so ging die Handlung dann leicht weiter. Bald darauf trat eine Hemmung ein, der Löffel fiel auf halbem Wege aus der Hand und die Hand blieb erhoben in der Stellung stecken. Auch beim Aufstehen oder Gehen waren mehrere Aufforderungen nötig, bis es ihm gelang, ihnen nachzukommen. Einmal im Schuß rannte er dann hemmungslos in stark gebeugter Haltung geradeaus, lief plötzlich rückwärts oder ließ sich schließlich schwer fallen und war dann unmöglich zum Aufstehen zu bringen. Alle seine Bewegungen waren von einem starken grobschlägigen Zittern der Hände, der Zunge und der Wangenmuskulatur begleitet. Die Gesichtszüge zeigten die typische maskenhafte Starre und Gespanntheit, die Sprache war hastig, tonlos und sehr leise und aus dem dauernd geöffneten Mund floß fortgesetzt Speichel. Hofstadt (1921) beobachtete 12 Kinder mit Parkinsonismus. Bei einem 13 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben, der auch die sonstigen Zeichen dieser Erkrankung aufwies, war besonders charakteristisch, daß er zum Essen eines Stück Kuchens oder zum Anziehen einer Hose $\frac{1}{2}$ —1 Stunde benötigte!

Langer (1921) betont an Hand von 3 Fällen der „symptomatischen Paralysis agitans bei Kindern nach Encephalitis epidemica“ als Erster, daß in der bisherigen pädiatrischen Literatur dieses Krankheitsbild so gut wie unbekannt war. Wie wir schon ausgeführt haben, unterscheiden sich die Patienten in ihrem Verhalten aber in keiner Weise von den Erwachsenen. Wir finden bei ihnen die eigenartige Amimie, die dem Gesicht etwas Maskenhaftes verleiht, die Rigidität der Muskulatur, gelegentlich auch ein Salbengesicht, sowie Speichelfluß als Ausdruck der Störung der vegetativen Funktion, ebenso die eigenartigen Pulsionen, die sich als Retro-, Antero- und Lateropulsion äußern können. Auch die Eigenschaft, Bewegungen, die von den Kindern spontan nicht ausgeführt werden, auf eine Aufforderung von außen auszuführen, also gewissermaßen eine Überwindung des „Mangels an Antrieb“ infolge eines exogenen Reizes findet sich schon in diesem Alter. Diese „paradoxe Kinesie“ (Stern) war uns besonders auffällig bei einem Patienten, den wir durch das Entgegenkommen von Prof. Sioli beobachten konnten. Es handelt sich um einen Patienten mit typischem Parkinsonismus, der im Kindesalter eine Encephalitis durchgemacht hat und sich jetzt in Anstaltsbehandlung befindet. Während dieser Patient im allgemeinen durch einen Rigor in seinen Bewegungen weitgehend

gehemmt ist, kann er auf Aufforderung hin sogar einen Kopfstand ausführen.

Bei dem mehr chronischen Verlauf der Encephalitis bringt, namentlich wenn die akute Erkrankung abortiv verlief oder nicht erkannt wurde, erst das Auftreten des Parkinsonschen Symptomenkomplexes eine Klärung der Erkrankung. So konnten wir ein 10jähriges Mädchen beobachten, das jahrelang als abgelaufene Poliomyelitis behandelt wurde und bei dem sogar von orthopädischer Seite her eine plastische Operation vorgenommen worden war. Die nähere Erforschung der Krankengeschichte dieses Kindes ergab, daß es in seinem 5. Lebensjahr (1922) eine Erkrankung durchgemacht hatte, die wohl mit Sicherheit als eine encephalitische aufgefaßt werden muß. Zunächst war eine Lähmung des rechten Beines festzustellen, die sich nach dem orthopädischen Eingriffe aber wieder besserte. Das Kind wurde in der Zwischenzeit auffallend dick, auch die Sprache änderte sich. Außerdem fiel den Eltern auf, daß das Kind seit etwa $\frac{1}{2}$ Jahre, also $4\frac{1}{2}$ Jahre nach der Erkrankung, häufig vornüber fiel. Da die Eltern bei der Aufnahme in eine Krankenversicherung auf Grund der ersten Beobachtungen und der damals gestellten ärztlichen Diagnose angaben, daß das Kind eine Kinderlähmung durchgemacht habe, so mußten wir anlässlich der scheinbar neuen Erkrankung ein Gutachten über den augenblicklichen Zustand des Patienten abgeben. Bei der klinischen Untersuchung ergab sich eine starke Fettsucht, ferner eine allgemein verlangsamte Bewegung, sowie ein starrer Gesichtsausdruck. Die Störungen des Ganges äußerten sich im Vornüberbeugen und Vornüberschießen, wobei das rechte Bein nachgezogen und abduziert wurde. Die typische Pulsion war aber nicht auf die Parese des Beins zurückzuführen. Alle Extremitäten zeigten eine starke Muskelspannung sowie einen Tremor. Die Konvergenzbewegungen der Augen waren stark eingeschränkt. Sämtliche Reflexe mit Ausnahme des I. Achillessehnenreflexes (große Operationsnarbe an der Achillessehne) waren normal. Liquor o. B. Wir haben uns daher gutachtlich in der Weise geäußert, daß wir es sicher mit einem Restzustand einer chronischen Encephalitis zu tun haben (vgl. Abb. 1).

Der Parkinsonismus befällt meist ältere Kinder, d. h. Kinder über 10 Jahre (Hall). Kwint beobachtete unter 42 encephalitischen Kindern 12 Fälle mit Parkinsonismus, die ebenfalls in der Mehrzahl zwischen 13 und 17 Jahren waren, nur 3 waren 11—12 Jahre alt. In allen seinen Fällen waren übrigens Sprachstörungen vorhanden. Die Sprache war unverständlich, oft nasal, ohne Intonation, ausdruckslos, vermischt, mitunter lispelnd oder fast lautlos. Außerdem war die

Abb. 1. Maria Sch., 10 Jahre. Postencephalitischer Parkinsonismus.



Abb. 1.

sprachliche Initiative gering oder fehlte völlig. Unter 31 Patienten von Leone zeigten 7 einen Parkinsonismus, während von 22 Kranken über 28 Jahren gleichzeitig 14 einen entsprechenden Befund aufwiesen.

Die Prognose der an Parkinsonismus erkrankten Kinder ist außerordentlich ungewiß. Angaben über wesentliche Besserung finden sich fast nirgends in der Literatur, auch unsere eigenen Beobachtungen sprechen nicht dafür. Bei dem chronischen Verlauf der Erkrankung und den vielfach recht erheblichen Narbenbildungen, ist wohl auch mit einer Besserung nicht zu rechnen.

Therapeutisch hat sich auch bei Kindern das in der Erwachsenenpraxis übliche Scopolamin in den schon beschriebenen hohen Dosen bewährt.

Einen besonderen Typus der chronischen Encephalitis stellen eigenartige Atmungsstörungen dar, die dauernd oder in Anfällen bei Kindern und jugendlichen Individuen vorkommen. Es kann dabei geradezu zu Cheyne-Stokesschem Atmen kommen, wie wir dies auch bei der akuten Encephalitis beschrieben haben. Auch bestimmte Atemticks (Gähnkrämpfe, Singultus) kommen vor. Stern beschreibt einen sehr interessanten Fall von „Schnauf-tick“ bei einem 12jährigen Knaben.

Der Patient erkrankte 1925 an einer Encephalitis mit Schlafinversionen und choreatischen Bewegungen. 1927 kam er wegen „Schnauf-ticks“ in Behandlung. Der Befund war folgender: Deutliche Myastase, Speichelfluß, psychisch reizbar, stimmungslabil. In unregelmäßigen Zwischenräumen, namentlich bei der Exploration und Untersuchung durch den Arzt kommt es zu schweren Schnauf-ticks. Auf einmal erfolgen in rhythmischen Intervallen tiefe, außerordentliche ausgiebige Atemzüge, die von einer gesteigerten explosiven Ausatmung gefolgt sind. Der Junge wird dabei leicht cyanotisch im Gesicht, er stemmt sich mit den Armen auf, in seinem ganzen Gebaren macht er den Eindruck, als wenn er sich stark anstrengt. Gleichzeitig mit den Schnaufbewegungen erfolgen rhythmische Wälzbewegungen der Zunge. Durch energisches Zureden sind diese Anfälle vorübergehend zu beheben.

Auch Bermann beschreibt einen eigenartigen Fall von Atemstörung bei einem 5jährigen Mädchen, bei dem anfallsweise die Atmung keuchend (35 bis 42 Atemzüge pro Minute) anstieg, während im Schlaf das Phänomen aufhörte, doch setzte die Atmung dann gelegentlich bis zu einer Minute aus.

Andreeff erwähnt einen 14jährigen Knaben mit gehäuften Anfällen von Polypnoe und mit stridoröser Expiration.

Derartige Beobachtungen deuten wohl mit Sicherheit auf eine Erkrankung in der Nähe des Atemzentrums hin. Wird dieses in stärkerem Ausmaße befallen, so kommt es zum Tode unter Atemlähmung, wie wir dies bei der akuten Encephalitis beschrieben haben.

Die psychischen Veränderungen. Veränderungen der Persönlichkeit sind auch beim Erwachsenen ein häufig beobachtetes Symptom der abgelaufenen Encephalitis. Man findet hier meist Willensschwäche, Gleichgültigkeit und seelische Abstumpfung sowie Verringerung der Konzentrationsfähigkeit und Erschwerung der geistigen Einstellung. Man bezeichnet dieses Verhalten als Bradyphrenie und führt es auf einen „Mangel an Antrieb“ (Hauptmann) zurück. Wahrscheinlich genügt die vorhandene Antriebsenergie nicht, um die durch die organische Läsion erschwerte Motorik in Gang zu setzen. Nur gelegentlich besteht auf der Grundlage einer Affektstörung ein wirklicher Mangel an Antrieb, der gleichzeitig neben der Willenstätigkeit die Aufmerksamkeit und die assoziative Tätigkeit hemmend beeinflusst. Bei einem Teil der Patienten —

und das gilt auch für jugendliche Patienten — ist dieser Antriebsmangel durch eine erschwerte Motorik teilweise vorgetäuscht, z. B. bei den Patienten mit ausgesprochenem Parkinsonismus. Im akuten Stadium findet man wie bei den Erwachsenen vielfach eine Euphorie, die im auffallenden Gegensatz zum körperlichen Befinden steht.

Im Kindesalter und bei Jugendlichen sind nun die psychischen Ausfallserscheinungen vielfach ganz anderer Art und führen in erster Linie zu „Charakter“veränderungen. In den schwersten Fällen kann es bis zu einer hochgradigen Verblödung kommen, häufiger sind es aber Störungen, die den *asozialen* Formen der Psychopathie nahe stehen. Diesen Veränderungen des psychischen Gebietes sind die meisten Kinder, die eine epidemische Encephalitis durchgemacht haben, ausgesetzt. Nach Stern gibt es kaum ein Kind, welches nicht Wesensanomalien als Folge einer abgelaufenen Encephalitis zeigt, eine Auffassung, die trotz der Häufigkeit derartiger Beobachtungen doch vielleicht nicht in allen Fällen zutrifft. Auf die Schwierigkeit der Beurteilung derartiger Fälle haben wir schon anderorts (Prognose der akuten Encephalitis) hingewiesen. Shruballs, der über 193 Fälle von Londoner Schulkindern, die 1916—1924 eine Encephalitis überstanden haben, berichtet, fand eine sehr geringe Zahl vollkommener Heilung. Die meisten Kinder zeigten einen Rückgang der Intelligenz und schwankende Aufmerksamkeit. Die Besserung der Intelligenz und der Charakterveränderungen bei den prognostisch günstigen Fällen war eine allmähliche. Die psychischen Störungen lassen nach Kwint keinerlei Beziehungen zu hereditären Momenten oder zu dem sozialen Milieu erkennen.

Im subakuten Zustand, also unmittelbar an das akute Stadium anschließend, findet man, wie wir dies schon bei der Beschreibung des Parkinsonismus ausgeführt haben, vielfach mehr oder weniger stark ausgesprochene psychische Störungen, die sich durch eine Hemmungslosigkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Ideenflucht, Geschwätzigkeit und Rededrang, Unverträglichkeit mit Spielkameraden und Beschäftigungsdrang, der bis zum Zerstörungsdrang ausarten kann, auszeichnet. Die Intelligenz ist dabei meist nicht gestört. Hofstadt hat dieses „postencephalitische hypomanische Zustandsbild“ schon bei der Beschreibung der Münchener Epidemie geschildert. Nur bei einem einzigen seiner Fälle entwickelte sich eine Verblödung mit schweren ethischen Defekten. Einer unserer Patienten prügelte sich, sobald er Gelegenheit hatte, mit anderen Kindern, zerriß die Wäsche und warf die Butterbrote in den Garten. Während dieser Zeit hatte er noch immer Schlafstörungen. Diese traten im weiteren Verlauf zurück, während die Charakterveränderung nach 3 Jahren noch vorhanden war, ja sogar noch zunahm. In der letzten Zeit bohrte er, sobald er Gelegenheit dazu hatte, Löcher in die Wand, riß Tapeten ab und mußte aus der Kinderstation entfernt werden, da er durch mutuelle Masturbation die anderen Kinder belästigte. Dabei war seine Intelligenz nicht herabgesetzt. Er war sich seiner „Unarten“ bewußt, erklärte aber, daß er zwangsweise so handeln mußte. Bei vielen Kindern findet sich eine übermäßige und hemmungslose Sexualität. Kwint unterscheidet 3 Grundkomponenten aus dem Symptomenkomplex der postencephalitischen Charakterveränderungen, nämlich eine Amoralität, eine Hypersexualität und allgemeine charakterologische Defekte. Bei 30 Fällen fand er eine Neigung zu Diebstahl und Lügenhaftigkeit, bei 25 Fällen eine solche

zu bösen Streichen und Streitsucht und bei 18 Fällen Landstreicherei. Auch er betont, daß die ethischen Vorstellungen der Kinder nicht gestört sind, ja daß die Kinder sogar durchaus kritisch ihrem Vergehen gegenüberstehen können. Bei 10 Fällen fand er eine verfrühte Sexualität ohne somatische Kennzeichen einer geschlechtlichen Reife, darunter eine Anzahl Onanisten und Exhibitionisten. Auch Mädchen zeigten eine geschlechtliche Aufdringlichkeit, die sie vielfach in Konflikt mit der Sittenpolizei brachte. Heuyer unterscheidet 2 Typen, von denen der erste sich durch Impulsivität, Ungestümheit, Zügellosigkeit, Neigung zu Diebstählen und Streunen auszeichnet und die Kinder nicht selten mit dem Strafgesetzbuch in Konflikt bringt, zum Teil übrigens auch wegen sittlicher Vergehen. Bei der zweiten Gruppe findet er mehr den Charakter der Überlegung sowie einer krankhaften und zähen Beharrlichkeit, wie man es bei der instinktiven Entartung findet. Auch Depressionen, die sogar zu Suizidversuchen führen können, werden mehrfach erwähnt. Ein Patient von Shruballs hatte eine besondere Neigung zu rezidivierenden Diebstählen von Fahrrädern. Ciampi und Ameghino unterscheiden 3 verschiedene Phasen, von denen sich die erste durch Ungehorsamkeit, Launenhaftigkeit, Zornanfälle, Widerspruchsgeist und gelegentliche Masturbation auszeichnet, während in der 2. Phase die Charakterverschlechterung noch ausgeprägter ist. Hier findet man explosive Zornanfälle, Grausamkeit, besonders Tierquälerei, erotische Neigungen, Lügenhaftigkeit und Neigung zum Diebstahl. In der 3. Phase fehlt jede Widerstandskraft, die Instinkte herrschen vor und führen zu Diebstählen, sexuellen Vergehen und sonstigen asozialen Handlungen, die alle mehr oder weniger eine forensische Bedeutung gewinnen können. Hall hat für diese asozialen Typen den Ausdruck „Apachenart“ geprägt und fordert den Schutz der Gesellschaft vor diesen Kindern, andererseits aber auch den Schutz dieser Kinder selbst durch geeignete Maßnahmen. Leyser unterscheidet 4 Gruppen der Charakterveränderung nach Encephalitis. Die erste Gruppe zeigt eine vermehrte Unruhe und Motorik. Diese Hyperkinesie ist verbunden mit anderen Zeichen striopallidärer Schädigung: Ausfall der Ausdrucksbewegung, Parkinsonismus und Akinese einerseits und tickartigen choreatetotischen Elementen andererseits. Bei der zweiten Gruppe findet man außer der Überbeweglichkeit eigenartige Defekte in der affektiven Sphäre (Ausfall des Gefühls, der Scheu und der Scham). Bei der dritten Gruppe entsteht als Reaktion auf die Mißbilligung der Umgebung Drang zur Selbstwiederherstellung mit Neigung zum Spott, Beschädigung und Zerstörung. In den schweren Fällen kommt es zur Aggressibilität, Streitsucht, Unreinlichkeit und Lügenhaftigkeit. Alle diese Reaktionen stellen eine Modifikation des Selbsterhaltungstriebes dar. Bei der vierten Gruppe findet man eine allgemeine Rücksichtslosigkeit, Gleichgültigkeit, primitive Genußsucht, daraus aufbauend bei kleineren Kindern Eßsucht, bei größeren unter Einwirkung des Geschlechtstriebes sexuelle Haltlosigkeit.

Diese Wesensänderungen sind unabhängig von der Schwere der akuten Encephalitis, soweit wir dies aus dem Krankheitsbilde beurteilen können. Sie sind charakteristisch als Spätform der Encephalitis bei Kindern und unterscheiden sich weitgehend von den Ausfallerscheinungen der Erwachsenen. Ihre vielfach auch forensische Bedeutung bringt es mit sich, daß man bei derartigen Kindern in jedem Falle die Frage einer überstandenen Encephalitis überprüfen muß. Nicht selten, so

z. B. in den abortiven Fällen, wird dann eine überstandene Encephalitis retrograd nachgewiesen, was durch den stets vorhandenen, manchmal allerdings nur sehr geringen neurologischen Befund (Pupillenveränderungen und dgl.) möglich ist. Die Differentialdiagnose gegenüber Schwachsinn ist in den meisten Fällen nicht schwierig, zumal wir hier häufig keinerlei Intelligenzstörungen beobachten können.

Die Ursache dieser postencephalitischen Wesensänderungen muß in den biologischen Bedingungen der Entwicklung des Gehirns liegen, da wir eine für das Kindesalter charakteristische Altersdisposition finden. Vielfach spricht man von einer durch die Erkrankung bedingten „Enthemmung“, die sich in der geschilderten Weise auswirkt. Stern glaubt, daß die mangelhafte Entwicklung des Gehirns, die geringe Festigkeit der psychischen Bindungen und Hemmungen, außerdem die Unreife in der Entwicklung höherer ethischer Gefühle und Vorstellungen, die Ursache jener durch das Alter begrenzten Wesensänderung ist. Claude und Robin betonen, daß es sich bei den Kindern weniger um eine Störung des Charakters, als vielmehr um eine Störung des Verhaltens handelt. Auch Neustadt lehnt die Annahme einer Charakterveränderung als zu einseitig ab, da das Verhalten der jugendlichen Postencephaliker stärker gestört ist als ihr Charakter. Auch der Begriff der Enthemmung, der wohl für manche körperliche und psychische Erscheinungen genügt, erfaßt nicht die komplizierteren Encephalitisfolgen. Neustadt erklärt diese durch die Desintegration und Irradiation. Dabei versteht er unter „Irradiation“ die Erscheinung, die auf organischer Läsion des Zentralnervensystems beruhend, durch ungewöhnliche Verbreiterung, Steigerung und Vereinseitigung der Reflexphänomene charakteristisch ist. Auch Homburger, ebenso Steiner lehnen den Begriff der Charakterveränderung ab und nehmen ebenfalls eine „Verhaltensänderung“ an.

Der pathologisch-anatomische Befund bei der chronischen Encephalitis ist nach Stern noch weniger befriedigend als bei der akuten Encephalitis. Am häufigsten findet man eine Zerstörung der Substantia nigra. Es besteht aber keinerlei Parallelität zwischen der Schwere dieser Veränderungen und der Schwere der myastatischen Symptome. Weiterhin findet man, allerdings seltener, Veränderungen am Globus pallidus, im Höhlengrau, in den Wandungen des 3. Ventrikels und des Aquaeductus Sylvii, des Tuberculum cinereum und des Corpus mammillare, sowie in der Hirnrinde, namentlich in der Ammonsformation. Ausführliche Sektionsbefunde bei Kindern sind nicht bekannt, infolgedessen fehlen auch topische Unterlagen für die dem Kindesalter eigentümliche Wesensveränderung.

Nur de Fano und Ingleby berichten über den histopathologischen Befund bei einem 3jährigen Kinde, das eine Encephalitis von choreatisch-athetotischem Typus durchgemacht hatte, außerdem aber idiotisch war und epileptiforme Anfälle hatte. Histologisch fand sich ein diffuser Prozeß mit degenerativer Erkrankung der Ganglienzellen, die von einer extremen neuronophagen Reaktion begleitet war. Ferner zeigten die Glia- und Endothelialzellen eine starke Proliferation, es kam zur Neubildung von Capillaren und Anhäufung von Degenerationsprodukten der Nervenzellen ohne systematische Lokalisation des Prozesses.

Die Therapie der psychischen Veränderungen kann nur heilpädagogisch angegangen werden, in der Mehrzahl der Fälle wird man die Patienten einer geschlossenen Anstalt zuführen müssen. Irgendwelche prognostischen Schlüsse

auf Besserung oder gar Heilung können mangels geeigneter Unterlagen nicht gezogen werden, wenngleich auch von mancher Seite eine Heilung bzw. Besserung angegeben wird. Erst eine umfassende Statistik könnte diese Frage klären.

Als eine weitere Frage der postencephalitischen Störungen ist noch der adiposo-genitale Komplex zu erwähnen. Hofstadt berichtet schon 1921 von 2 Fällen, von denen einer mit Hypo- und einer mit Hypergenitalismus einherging. Da um diese Zeit noch wenig entsprechende Mitteilungen aus der Erwachsenen-Literatur bekannt waren, so hielt er einen direkten Zusammenhang dieser

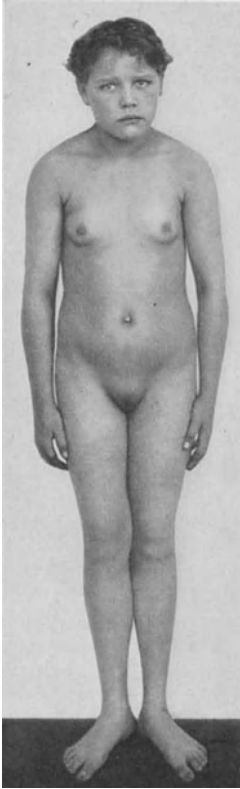


Abb. 2.



Abb. 3.

Abb. 2 und 3. Grete W., 12 Jahre. Adiposogenitaler Komplex nach Encephalitis. Maskengesicht.

Stoffwechsel- bzw. Entwicklungsstörung mit der Encephalitis nicht für bewiesen. Bei Erwachsenen sind in der Zwischenzeit derartige Beobachtungen häufiger beschrieben worden, und damit ist der Zusammenhang wohl auch für die Fälle im Kindesalter erbracht. Stern beschreibt 3 Knaben und 2 Mädchen, bei denen im Anschluß an Encephalitis eine Pubertas praecox entstanden ist, in einem weiteren Falle trat gleichzeitig eine starke Verfettung ein. Wir selbst konnten bei einem sporadischen Fall von Encephalitis bei einem Säugling eine ausgesprochene „cerebrale“ Fettsucht feststellen, die sich unter unseren Augen entwickelte. Wir werden an anderer Stelle noch diesen Fall beschreiben. Es ist wohl sicher, daß derartige Stoffwechselstörungen, wenn auch selten, schon im Kindesalter auftreten können.

III. Encephalitisepidemien anderer Genese.

Das schlagartige Verschwinden der epidemischen Encephalitis lenkte natürlich die Aufmerksamkeit auf alle weiteren Encephalitiden, die gehäuft oder epidemisch auftraten. Dabei erscheint es vor allem wichtig, einen etwaigen Zusammenhang dieser neuen Encephalitisepidemien mit der epidemischen Encephalitis festzustellen. Es sind dies vor allem Epidemien, die 1925 von Brown und Symmers, 1926 von Stooss und Ende 1928 aus der Bessauschen Klinik von Hässler mitgeteilt wurden. Dazu kommt noch der Bericht von Kaneko und Aoki über die Encephalitisepidemie in Japan, der ebenfalls 1928 erschien und dabei 2 klinisch und ätiologisch verschiedene Typen beschreibt, die beide auch bei Kindern vorkommen und von denen der Typus A der epidemischen Encephalitis (Encephalitis lethargica) entspricht, während der Typus B eine ganz andersartige Krankheit darstellt.

Endlich sei noch die „unknown disease“ erwähnt, die in Australien 1917 und 1918 unter eigenartigen Erscheinungen auftrat und die eine große Ähnlichkeit mit der Vaccinationsencephalitis aufweisen soll, so daß von gewissen Seiten ein ätiologischer Zusammenhang angenommen wird (Report des englischen Gesundheitsministeriums).

Brown und Symmers berichteten 1925 über eine akute seröse Encephalitis und bezeichneten diese als eine „neuerkannte Kinderkrankheit“. Es handelte sich um 10 Fälle zwischen 22 Monaten und 7 Jahren, von denen 5 Knaben und 5 Mädchen waren. 5 Fälle wurden in Boston 1923 von Brown beobachtet, die alle klinisch unter denselben Erscheinungen litten und sehr rasch zum Tode führten. Unabhängig davon beobachtete Symmers 1925 fünf entsprechende Fälle in New-York. Die Verfasser veröffentlichten ihre Beobachtungen zusammen und berichteten über den Sektionsbefund von 5 Fällen.

Von den Bostoner Fällen erkrankten 4 im Monat Juli innerhalb 9 Tagen, der 5. erst im Oktober desselben Jahres. 3 Patienten aus der New-Yorker Epidemie erkrankten innerhalb 36 Stunden. Da damals eine außerordentliche Hitze herrschte, so hielt man diese Erkrankung zunächst für eine Hitzeschädigung, doch konnte man bei den übrigen Fällen, die unter denselben Erscheinungen erkrankten, keinen Zusammenhang mit irgendeiner klimatischen Schädigung erheben.

Bei der Wichtigkeit derartiger Epidemien sollen die Krankengeschichten in kurzem Auszug wiedergegeben werden.

Bostoner Fälle.

Fall 1. 2³/₄jähriges Mädchen, 5 Tage vor Aufnahme in die Klinik Kopfschmerzen und Erbrechen. Hohes Fieber, während des 48stündigen Aufenthaltes in der Klinik allgemeine Krämpfe, Strabismus convergens. Augenhintergrund zeigt kleine Hämorrhagien. Liquor unter hohem Druck, klar, geringe Eiweißvermehrung, Zucker normal, keine wesentliche Zellvermehrung.

Fall 2. 3¹/₂jähriger Knabe, 4 Tage vor der Aufnahme auffallend reizbar, Facialisparese rechts, 3 Tage später Schwierigkeit, den Mund zu öffnen. Beim Versuch, ihn zu öffnen, Krämpfe. Starke Kopfschmerzen und Erbrechen. Fieber. Pupillen ungleich, Nystagmus, Augenhintergrund Hämorrhagien. Bei der Aufnahme in die Klinik Koma und exitus letalis nach einigen Stunden. Liquor unter hohem Druck, Eiweiß etwas vermehrt. Zucker normal, keine Zellvermehrung.

Fall 3. 1³/₄jähriges Mädchen, 10 Tage vor der Aufnahme in die Klinik Erbrechen, das in den nächsten Tagen zunahm. Nach 8 Tagen Krämpfe. Am folgenden Tag kurz nach Aufnahme in die Klinik exitus letalis unter starken Krämpfen und Fieber. Strabismus divergens, Pupillen ungleich, geringe Nackensteifigkeit, positiver Kernig, Babinski und Augenhintergrund wie bei den vorhergehenden Fällen. Liquor unter hohem Druck, Zellen etwas vermehrt.

Fall 4. 1³/₄jähriger Knabe. Kurz vorher Masern und Keuchhusten überstanden (November 1922 und April 1923). Seit 3 Wochen Erbrechen und besonders reizbar. 5 Tage vor der Aufnahme in die Klinik vermehrtes Erbrechen und etwas soporös. Atmung unregelmäßig, allgemeine Krämpfe. Fieber. Augenhintergrund zeigt beiderseits Ödem der Papillen. Lumbaldruck vermehrt, Liquor klar, aber etwas gelblich. Zellvermehrung (180 Zellen) Eiweiß +, Zucker +, Kultur steril.

Fall 5. 4³/₄jähriges Mädchen, 7 Tage vor der Aufnahme in die Klinik spastische Kontraktur des linken Armes und Rollbewegungen der Augen. Bei der Aufnahme in die Klinik allgemeine Krämpfe und Erbrechen. Ferner Bewußtlosigkeit, Mund wird krampfhaft geschlossen. Babinski bds. +, Bauchdeckenreflexe fehlen. Atmung unregelmäßig, schnell und vertieft, Liquor unter herabgesetztem Druck, fließt nur tropfenweise ab. Exitus letalis 24 Stunden nach der Aufnahme. Überimpfung des Gehirns auf Kaninchen sowie auf einen Affen waren erfolglos, Kulturen aus dem Liquor (bei der Autopsie) blieben steril.

New - Yorker Fälle.

Fall 1. 3jähriger Knabe, der nur 12 Stunden krank war und während dieser Zeit Erbrechen und Durchfall zeigte. 4 Stunden vor der Aufnahme in die Klinik allgemeine Krämpfe, wobei der rechte Arm, das rechte Bein, die rechte Gesichtshälfte einen tonischen Spasmus zeigte. Augen nach rechts verdreht. Exitus letalis 2 Stunden nach der Aufnahme in die Klinik.

Fall 2. 2jähriger Knabe stirbt schon 3 Stunden nach der Aufnahme, nicht benommen, lebhaft Patellarreflexe, unregelmäßige Atmung. Nach 2 Stunden allgemeine Krämpfe und Koma. Liquor unter hohem Druck, Eiweiß etwas vermehrt, keine Zellvermehrung.

Fall 3. 7jähriger Junge. Erst 4 Stunden vor Aufnahme in die Klinik erkrankt und zwar mit Krämpfen und einer Parese des linken Armes und Beines. Etwas benommen. Patellarreflexe fehlen. Babinski links +, Abducenslähmung des rechten Auges, Pupillen ungleich. Liquor klar, unter hohem Druck. Albumen und Zucker etwas vermehrt, keine Zellvermehrung.

Fall 4. 2jähriges Mädchen, das unmittelbar nach der Aufnahme in die Klinik starb. Es war seit 2 Wochen auffallend reizbar und litt unter Erbrechen und Durchfällen. 15 Stunden vor der Aufnahme in die Klinik Krämpfe.

Fall 5. 14jähriges Mädchen erkrankte einen Tag vor der Aufnahme in die Klinik an Durchfällen. Etwas benommen, aber keine lokalisierbaren Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems. 5 Tage nach der Aufnahme Fieber, häufiges Erbrechen, Liquor klar. Lumbaldruck etwas vermehrt, kein Eiweiß, Zellvermehrung (150 Zellen, meist Lymphocyten). Exitus letalis am 5. Tage nach der Aufnahme.

Zusammenfassend waren also die klinischen Symptome vor allem eine gesteigerte Reizbarkeit. Erbrechen, Durchfälle im Prodromalstadium. Dann unter plötzlichem Beginn Krämpfe, Lähmungen, Strabismus, Nystagmus, Veränderung des Augenhintergrundes, Koma, und im Anschluß daran, meist nach 36—48 Stunden, vereinzelt auch erst nach wenigen Tagen, der Tod.

Die Sektion ergab starkes Hirnödem, sowie Schwellung der weichen Hirnhäute und Hämorrhagien. Mikroskopisch fand man eine sehr starke Hyperämie, sowie ein perivascularäres Ödem, Vakuolisierung von Zellen des Gehirns, stellenweise Anhäufung von Gliazellen, ferner vereinzelt kleine lymphocytäre Infiltrate.

Soweit sich aus der kurzen Beschreibung ersehen läßt, handelt es sich in der Tat um eine Erkrankung, die keinerlei Beziehungen zu der Poliomyelitis und der Encephalitis epidemica zeigt. Charakteristisch für diese Epidemie ist der gleichartige und stürmische Verlauf, der in kurzer Zeit in allen Fällen zum Tode führte. Ob es sich in der Tat um eine „neuerkannte Kinderkrankheit“ handelt, muß weiteren Beobachtungen vorbehalten bleiben.

Stooss beschreibt eine in kurzem Zeitraum und in derselben Landesgegend (Bern) aufgetretene akute Encephalitisepidemie bei Kindern, die er, wie er schon in der Überschrift betont, als eine „selbständige Infektionskrankheit“ bezeichnet. Die Patienten erkrankten aus voller Gesundheit heraus (in einer grippefreien Zeit!) ganz akut an Krämpfen, Sprachstörungen, Bewußtseinsstörungen und Lähmungen, die zum Teil zunächst schlaff waren, aber nach kurzer Zeit in das spastische Stadium übergingen. Der Liquor zeigte im wesentlichen keinen pathologischen Befund, in einzelnen Fällen war der Druck etwas erhöht. In der Mehrzahl der Fälle gingen die Erscheinungen in verhältnismäßig kurzer Zeit wieder zurück.

Die Krankengeschichten seiner 9 Fälle sollen im Auszug kurz wiedergegeben werden.

Fall 1. 3jähriger Knabe. Erkrankt mit schlaffer Lähmung des rechten Armes und Beines. Patellarreflexe fehlen. Keine Nackenstarre, kein Kernig. Liquor normal, Druck erhöht. Anfänglich bewußtlos, aber nur einen Tag lang. Die Lähmung bildet sich innerhalb weniger Tage zurück.

9 Monate später wird der Patient wieder aufgenommen mit Erbrechen und Aphasie. Temperatur 39°. Myoklonische Krämpfe, zuerst einseitig, dann über den ganzen Körper sich erstreckend. Schlaffe Lähmung des rechten Armes und Beines. Rechtes Facialisgebiet paretisch. Tonus herabgesetzt. Nach einigen Stunden erwacht Patient aus dem Sopor, bewegt den rechten Arm und rechtes Bein wieder. Geheilt entlassen.

Fall 2. 1jähriges Mädchen akut mit Lähmungen der rechten Körperseite erkrankt, Spasmus des gelähmten rechten Armes und Beines. Patellarreflexe ++, Rechtsseitige Facialisparese. Augenmuskeln o. B. Liquor normal, auch keine Druckerhöhung. In den nächsten Tagen tonischklonische Muskelzuckungen in den gelähmten Extremitäten und in der gelähmten Gesichtshälfte. Die Hemiplegie bildet sich im weiteren Verlauf zurück. Gebessert entlassen.

Fall 3. 4jähriges Mädchen, akut erkrankt mit Sopor und Hemiplegie des rechten Armes, Beines und Gesichtshälfte, keine Augensymptome, keine meningitischen Symptome, Extremitätenlähmung innerhalb 3 Monaten zurück, nur noch Facialislähmung.

Fall 4. 1½jähriger Knabe. Beginn mit Fieber und Krämpfen, sodann Halbseitenlähmung, die sich zurückbildet.

Fall 6. 9jähriges Mädchen erkrankt mit Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen, Sprachstörungen, schlaffe Lähmung des rechten Armes und Beines. Starke Somnolenz. Facialisparese rechts. Bald wieder Besserung, nur noch Lähmung des rechten Beines. Nicht mehr benommen. Bei der Aufnahme in die Klinik fand sich eine rechtsseitige Facialislähmung, rechter Arm und rechtes Bein schlaffe Lähmung, kein Meningismus. In den nächsten Tagen nehmen die Lähmungen einen spastischen Charakter an. Babinski +.

Fall 7. 9jähriges Mädchen. Akut mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber und Krämpfen erkrankt. Somnolenz. Bei der Aufnahme in die Klinik spastische Parese des rechten Armes und rechten Beines. Kein Meningismus. Liquor o. B. Nach Rückkehr des Bewußtseins eine ausgesprochene motorische Aphasie. Lähmungserscheinungen bilden sich zurück.

Fall 8. 1½jähriges Mädchen. Akut mit Fieber und Krämpfen der Gesichtsmuskulatur erkrankt. Am folgenden Tage Lähmung des linken Armes und Beines. Klinisch schlaffe

Parese der ganzen linken Körperhälfte (Gesicht, Arm, Bein). Augenmuskel normal. Patellarreflex links gesteigert. Im weiteren Verlauf wird die Lähmung spastisch, gleichzeitig fibrilläre Zuckungen im rechten Facialis.

Diese Fälle zeigen einen ziemlich einheitlichen Charakter und weisen, was auch Stooss zugibt, auf eine Ähnlichkeit mit der von Strümpell (1885) beschriebenen „akuten Encephalitis der Kinder“ bzw. der Poliencephalitis acuta, oder cerebralen Kinderlähmung. Bei dieser Erkrankung fanden sich ebenfalls im Initialstadium stetig wiederkehrende Konvulsionen, die von einem encephalitischen Rindenherde ausgingen. Im Anschluß daran häufig völlige Lähmung der einen Körperhälfte. Meist ging die Hemiplegie teilweise wieder zurück. Außer hemiplegischen Lähmungen können auch Monoplegien vorkommen. Im Gegensatz zur schlaffen Lähmung bei der Poliomyelitis fand man hier Spasmen, stärkere Contracturen und gesteigerte Sehnenreflexe. Vereinzelt fand man Sprachstörungen, falls die rechte Körperseite befallen war. Strümpell, der als erster das Wort von der akuten Encephalitis geprägt hat, weist auf die nahen Beziehungen zur Poliomyelitis hin. Betrachtet man unvoreingenommen die hier mitgeteilten Krankengeschichten, so wird man sie wohl mit größter Wahrscheinlichkeit in das Gebiet der cerebralen Kinderlähmung einreihen. Stooss lehnt diese Ätiologie ab, da in den letzten 2 Jahren kein einziger Fall von Poliomyelitis in Bern und Umgegend beobachtet wurde. Auch spricht der günstige Ausgang der Fälle angeblich gegen diese Ätiologie. Ich kann mich seiner Ansicht nicht anschließen, obwohl noch zwei weitere Fälle in die Epidemie hineinfallen, die eigentlich eine sehr große Ähnlichkeit mit dem Bild der epidemischen Encephalitis aufweisen.

Fall 5. 11jähriger Junge. Die Erkrankung beginnt mit Bauchschmerzen, mit Schmerzen in der Hüfte. Nach 5 Tagen myklonische Zuckungen in beiden unteren Extremitäten (60–70 Zuckungen pro Minute). Besonders stark befallen ist der Quadriceps, wo geradezu sichtbare Stränge und Wülste gebildet werden, ebenso die rechtsseitige Bauchhälfte. Die Muskelzuckungen hören auch im Schlafe nicht auf. Patellarreflexe ++, die übrigen Reflexe normal. Liquor normal, kein erhöhter Druck. Die Zuckungen halten mehrere Tage an, dabei sehr starke Schmerzen. In der Rekonvaleszenz Zuckungen nur noch auf Beklopfen des Quadriceps.

Nach Hause entlassen, stellt sich nach einigen Wochen Schlaflosigkeit ein, die durch einen lethargischen Zustand abgelöst wird.

Bei der Nachuntersuchung nach einigen Wochen nur noch Myoklonie in der Oberschenkelmuskulatur beider Beine, ferner Patellarklonus nach Beklopfen.

Fall 9. 9¹/₂jähriges Mädchen. Beginn mit Delirien, dabei kein Fieber, Wadenkrämpfe. Nach 2 Tagen hohes Fieber, klonische Zuckungen, Streckkrämpfe im linken Beine, sowie Zuckungen im rechten Arme, die auch im Schlaf anhalten. Klinisch: Muskelzuckungen hauptsächlich im Einschlafen und im Schlaf. Vermehrtes Schlafbedürfnis. Schwankender Gang. Kernig angedeutet, keine Augensymptome. Patellarreflexe +, Babinski links +, Liquor völlig normal, Druck nicht erhöht. Allmähliche Besserung.

Diese beiden Fälle, die unzweifelhaft ein Bild liefern, wie es bei der epidemischen Encephalitis häufiger zu beobachten war, sind wohl am einfachsten als Fälle von sporadischer Encephalitis aufzufassen, über die wir noch andernorts berichten werden. Es erscheint uns fraglich, ob diese beiden Fälle irgendwelchen direkten Zusammenhang mit den übrigen 7 Fällen zeigen, auch wenn sie zur selben Zeit und in derselben Gegend aufgetreten sind. Eine derartige Coincidenz sehen wir auch bei anderen Gelegenheiten, ohne daß sie bindende Schlüsse auf die Ätiologie zuläßt. Wir glauben aber nicht, daß die Ansicht von Stooss

berechtigt ist, daß es sich bei der von ihm beschriebenen Encephalitisepidemie um eine selbständige Infektionskrankheit handelt.

Haessler berichtet (Dezember 1928) über eine metapoliomyelitische kleine Encephalitisepidemie. Es wurden in der Leipziger Kinderklinik hauptsächlich in den Monaten Juli bis September 12 Fälle von Encephalitis acuta beobachtet. Die klinischen Erscheinungen waren im allgemeinen folgende: plötzlicher Beginn mit Erbrechen, Fieber, Krämpfen und Bewußtlosigkeit, dabei waren gleichzeitig leichte Pharyngitiden und follikuläre Anginen vorhanden. In 2 Fällen fehlte das Fieber, erreichte aber bei anderen Patienten oft hyperpyretische Grade. Neunmal wurden allgemeine Convulsionen beobachtet und dreimal Halbseitenkrämpfe, die sich in 7 Fällen bis zur 2. und 3. Woche wiederholten. Die Bewußtlosigkeit war tief und hielt einige Stunden und Tage an. Siebenmal traten konjugierte Blicklähmungen (meist ziemlich flüchtig), viermal Halbseitenlähmungen links und einmal rechts auf. Facialisparesen waren nicht ausgesprochen und betrafen nur die unteren Äste. Zweimal trat die Facialislähmung isoliert auf, ferner wurde zweimal vorübergehende Blindheit und bei einem dieser Kinder Taubheit beobachtet. Zweimal war eine starke Ataxie vorhanden. Meningitische Zeichen waren mit Ausnahme von 2 Fällen nur gering. Lumbalpunktion ergab Druckerhöhung, unregelmäßige Zellvermehrung (bis zu 1500/3 Zellen) fast ausschließlich Lymphocyten, schwach positive Eiweißreaktion, erhöhte Zuckerwerte (bis über 0,1% bei letalem Ausgang) und eine pathologische Koloidkurve (meist Linkssenkung).

Ein Patient mit tetanischem Spasmus und Trismus starb kurz nach der Einlieferung. Die Sektion ergab keine Rückenmarkserkrankung; über das Gehirn liegt kein Sektionsbefund vor, jedoch verlief die Überimpfung von Gehirn auf einen Affen ergebnislos. — Die Behandlung bestand in intravenösen Trypaflavininjektionen, Hg-Schmierkur, Elektrotherapie, Massage und Übungen. 8 Fälle wurden geheilt, bei 2 Fällen blieben Lähmungen zurück, wobei die Arme besonders stark befallen waren. Bei diesen Fällen war auch eine Neigung zu Contracturen und Spasmen sowie eine erhebliche Reflexsteigerung zu beobachten. Bei 2 Patienten machte sich vorübergehend ein vermehrter Speichelfluß, sowie eine Verminderung der Mimik bemerkbar, bei 2 weiteren Patienten fiel eine Veränderung der Psyche (Neigung zur Verlogenheit, Nachlassen in der Schule) auf. Haessler hält die Beziehungen dieser Encephalitisepidemie zur Poliomyelitis für nicht gesichert, da während der Leipziger Poliomyelitisepidemie (1927) keine cerebralen Lähmungen auftraten. Immerhin macht er auf die möglichen Beziehungen zu der von Strümpell beschriebenen cerebralen Kinderlähmung aufmerksam und verweist auch auf die encephalitische Verlaufsform der Poliomyelitis, wie sie vor allem von Wickmann beobachtet wurde. Die Leipziger Epidemie scheint aber doch eine große Ähnlichkeit mit der von Stooss beschriebenen Schweizer Epidemie zu besitzen, so daß wir auch hier die Ansicht vertreten, daß es sich nicht um eine neue Form der Encephalitis acuta handelt sondern um eine Strümpellsche Poliencephalitis. Das zeitliche Verhalten dieser Epidemie berechtigt aber durchaus zu der von Haessler gewählten Bezeichnung einer metapoliomyelitischen Encephalitis, die offenbar dem reinen Rückenmarkstypus der Poliomyelitis erst nach Monaten gefolgt ist.

Die von Kaneko und Aoki (1928) beschriebenen Formen der Encephalitis epidemica in Japan sollen ebenfalls auszugsweise mitgeteilt werden.

Der Typus A, der auch in Japan zuerst 1919 beobachtet wurde, zeigt eine große Ähnlichkeit, wenn auch keine völlige Übereinstimmung mit dem europäischen Typus der Encephalitis lethargica. Er trat fast stets während der Wintermonate und des Frühjahrs auf und wurde in den letzten Jahren häufiger beobachtet. Eigentliche Epidemien, wie sie in Europa auftraten, gab es in Japan nicht, vielmehr finden sich vereinzelte Fälle ziemlich gleichmäßig über das Land verteilt.

Die klinischen Symptome zeigen manchmal ein Prodromalstadium, das sich bis zu einer Woche und länger erstrecken kann. Beginn mit unbestimmten Allgemeinsymptomen (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit usw.). Ein alarmierendes Symptom sind Gehstörungen, allerdings nicht sehr häufig. Gelegentlich sieht man auch Hyperhydrosis und Salivation, ferner psychische und sensorische Störungen, Lähmungen, Koordinationsstörungen usw., Fieber. Dieser Typus zeigt eine besondere Neigung zur Entwicklung des Parkinsonismus. Konstant zu beobachten ist eine Störung des Bewußtseins, die bis zur Lethargie führen kann, ja sogar bis zum Koma. Diesem Stadium gehen gelegentlich Erregungszustände voraus. Die meningitischen Symptome treten hier zurück. Liquor fast stets o. B.

Die Augensymptome sind auch hier ein wesentliches Merkmal, wie bei der europäischen Epidemie, vor allem Augenmuskellähmungen. Die motorischen Reizerscheinungen, hauptsächlich extrapyramidaler Genese, kommen häufiger vor als Lähmungen. Die Krämpfe können rhythmisch verlaufen. Häufig findet man eine erhöhte Rigidität der Muskulatur. Der Typus A ist eine Erkrankung des jugendlichen Alters, er befällt vor allem Patienten zwischen 11 und 40 Jahren. Immerhin fanden sich unter 147 Fällen 6 Knaben und 4 Mädchen unter 10 Jahren.

Eine größere Bedeutung wird dem Typus B zugesprochen, der nicht nur epidemisch, sondern auch sporadisch, bzw. sporadisch-endemisch auftritt und eine ausgesprochene Sommerkrankheit ist. (Der Gipfel dieser Krankheit liegt im August.) Der Typus B läßt sich im Gegensatz zum Typus A sehr leicht zurückverfolgen (Epidemien beobachtet schon 1871, 1873, 1901, 1903, 1907, 1909 und 1912). Die größte Epidemie war 1924. Der Typus B trat zwar auf einem engen Bezirke auf, doch sind die einzelnen Fälle unabhängig voneinander. So wurden z. B. in einem Bezirk 671 Erkrankungen in ebensovielen Familien beobachtet. Die Disposition zu dieser Erkrankung ist besonders groß bei älteren Leuten, doch waren unter 2936 Fällen auch 195 Fälle bis zu 10 Jahren. Im Kindesalter und bei Jugendlichen ist der Verlauf der Krankheit im Gegensatz zum Erwachsenen verhältnismäßig günstig. Die Erkrankungsziffer der Mädchen ist höher als die der Knaben.

Die klinischen Symptome sind sehr stürmisch, so daß man geradezu den Eindruck einer akuten Infektionskrankheit hat. Augensymptome sind sehr selten. Beginn häufig plötzlich mit Lähmung der Extremitäten, so daß eine Apoplexie vorgetäuscht wird. Ferner setzt die Krankheit oft mit plötzlichen Bewußtseins- oder psychischen Störungen ein. Man denkt dabei dann an eine Urämie, bzw. an ein Koma. Endlich kann die Krankheit mit bulbären Symptomen einhergehen (Sprachstörungen, Schluckbeschwerden) oder mit Rückenmarks-

symptomen (Ataxie, Hyperästhesie, Blasenstörungen). Die Störungen des Sensoriums und der Psyche gehören zu den wichtigsten Symptomen der Encephalitis B. Am charakteristischsten ist der komatöse Zustand mit oder ohne motorische Reizerscheinungen. Ferner findet man häufig meningeale Reizerscheinungen (Kopfschmerz, Schwindel, Nackensteifigkeit mit positivem Kernig). Der Liquor ist klar oder eine Spur getrübt. Lumbaldruck schwankend, aber meist erhöht. Nonne und Pandy meist positiv. Die Zahl der Zellen im Liquor ist oft vermehrt (hauptsächlich Lymphocyten).

Krämpfe sind ebenfalls beobachtet, aber weniger konstant als bei der europäischen hyperkinetischen Form, vielfach findet man dagegen Tremor.

Die Nacherkrankungen bei dem Typus B sind verhältnismäßig selten. Man findet Lähmungserscheinungen, sowie Intelligenzdefekte. Die Mortalität ist eine außerordentlich hohe, sie betrug z. B. bei der großen Epidemie über 50%!!

Die Ätiologie des Typus B, dessen Erreger Aoki, Kondo und Tazawa bei ihren Untersuchungen während der Epidemie 1924 gefunden zu haben glaubten, ist noch nicht geklärt. Sie entdeckten nämlich im Liquor, Gehirn und Rückenmark stets, im Blut und anderen Organen zuweilen im Dunkelfeld sowie im Tierversuch Spirochäten, die sich aber als Zerfallsprodukte der Erythrocyten erwiesen, sodaß diese Theorie heute allgemein abgelehnt wird. Ferner wurde eine Anzahl von Diplokokkenarten nachgewiesen, die „nicht bedeutungslos zu sein scheinen, wenn sie auch keineswegs den wirklichen Erreger darstellen“. Infolgedessen wird auch hier ein filtrierbares Virus angenommen, das auf Tiere (Kaninchen, Meerschweine, Mäuse, ebenso auf Affen) übertragbar ist und sich im Liquor und in der Hirnsubstanz findet.

Die pathologisch-anatomischen Befunde scheinen in weitem Maße denjenigen der europäischen Encephalitis zu entsprechen. Man findet Hyperämie und Ödem der Hirnhäute. Der Liquor ist stark vermehrt, gelegentlich trübe, niemals eitrig. Auf der Schnittfläche des Gehirns und des Rückenmarks finden sich kleinste Blutpünktchen und dunkelbräunliche Erweichungsherde. Die Hauptlokalisation dieser Veränderungen ist das Corpus striatum und seine Umgebung, der Thalamus opticus, die Hirnschenkel, die Substantia nigra, das verlängerte Mark, das Kleinhirn, zuweilen auch die Großhirnrinde. Histologisch finden sich entzündliche Veränderungen der Hirn- und Rückenmarkshäute sowie des Gehirns (Hyperämie, Ödem, perivaskuläre Infiltrationen, Gliawucherungen und Degeneration bzw. Nekrosen des Nervengewebes). Die perivaskulären Infiltrationen bestehen hauptsächlich aus Lymphocyten. Im Rückenmark ist das Vorderhorn immer stark beteiligt, so daß von einigen Autoren ein Zusammenhang mit der Poliomyelitis angenommen wird. Demnach ist der pathologische Befund bei dem Typus B offenbar dem Typus A viel ähnlicher, als man dies aus den klinischen und epidemiologischen Erscheinungen hätte erwarten können.

Die „australische Krankheit“ („unknown disease“) wird auszugsweise in den Berichten der Impfkommision des englischen Gesundheitsministeriums beschrieben, da sie in ihrem klinischen Verlauf eine große Ähnlichkeit mit der Vaccinationsencephalitis gezeigt haben soll, ohne daß irgendwelche „Vaccinationsschädigungen“ eine Rolle gespielt haben. In den Jahren 1917 und 1918 beobachtete man in Australien eine bösartige Epidemie, die mit encephalomyelitischen Erscheinungen einherging. Die Patienten erkrankten unter hohem Fieber an Krämpfen, Muskelrigidität und wurden benommen. Lähmungen traten

selten auf. Poliomyelitisfälle wurden damals nicht beobachtet. Die Letalität war eine außerordentlich hohe. Sie betrug 70% bei 134 Fällen. Unter 40 Fällen, die sich erholten, blieben bei zweien Intelligenzstörungen und bei dreien Lähmungen zurück. Im allgemeinen wurden jugendliche Personen betroffen, etwa 60 Fälle waren unter 5 Jahren. Die Krankheit, deren Ätiologie noch nicht geklärt ist, ließ sich auch auf Affen übertragen. Cleland und seine Mitarbeiter untersuchten 17 Fälle histologisch und fanden schwere Veränderungen im Gehirn. Ein Fall zeigte außerdem nekrotische Partien und entzündliche Herde im Rückenmark. Breinl beobachtete bei 7 weiteren Fällen schwerere Veränderungen im Rückenmark (teilweise Zerstörung der Ganglienzellen). Das histologische Bild war von dem der Poliomyelitis völlig verschieden.

Da es sich hier um eine Epidemie handelte, die nach Angabe der Autoren weder mit der Poliomyelitis noch mit der Encephalitis lethargica zu identifizieren war, soll sie trotz ihrer unklaren Ätiologie hier erwähnt werden, zumal nach Ansicht der englischen Gesundheitskommission unter Umständen ein ätiologischer Zusammenhang mit der Vaccinationsencephalitis bestehen könnte (siehe dort).

IV. Die sporadische Encephalitis.

Nach Abklingen der Encephalitisepidemie werden auch jetzt noch gelegentlich einzelne Fälle beobachtet, die sich in ihrem Verlauf in keiner Weise von der Encephalitis epidemica unterscheiden. Bemerkenswerterweise findet man in der Literatur so gut wie keine Angaben über diese Fälle, deren Diagnostik in epidemiefreien Zeiten natürlich auch schwieriger ist und gelegentlich wohl auch zu anderen Diagnosen führt. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, daß die sporadischen Fälle, von denen wir in der Zeit von 1924—1928 15 beobachten konnten und die zum Teil durch Autopsie bestätigt wurden, außerdem zum Teil in ihrem weiteren Verlauf völlig das Bild der postencephalitischen Störungen zeigten, wie wir es bei der epidemischen Encephalitis gesehen haben, nicht auch an anderen Orten beobachtet worden sind. Es besteht sogar die Möglichkeit, daß derartige Fälle gelegentlich auch schon vor der großen Encephalitisepidemie beobachtet worden sind. So beschreibt z. B. Griffith schon 1916 einen Fall von akuter cerebellarer Ataxie, der auffallend schnell und völlig wieder geheilt worden ist. Es handelt sich um ein 5jähriges Mädchen, das im Anschluß an eine Grippe nach einem kurzen Intervall von Wohlbefinden an Schwindel und Gehschwierigkeiten erkrankte. Nach einigen Tagen traten Sprachstörungen, unregelmäßige Bewegungen der Augen und Augenlider sowie Erbrechen auf, ferner Benommenheit und Zittern, Nystagmus, Ataxie der Handbewegungen sowie Anisokorie der Pupillen. Die Patellarreflexe waren gesteigert. Nach einem Monat wurde das Kind weitgehend gebessert entlassen. Griffith hat damals schon diesen Einzelfall als Encephalitis betrachtet und eine Zusammenstellung ähnlicher Fälle aus der Literatur gegeben, die sich aber zum größten Teil an Infektionskrankheiten (Masern, Scharlach, Chorea) angeschlossen haben.

In der Literatur der letzten Jahre finden wir, wie schon erwähnt, keinerlei Mitteilungen über das Auftreten sporadischer Encephalitisfälle. Wir wollen unsere Beobachtungen daher hier kurz veröffentlichen:

Unsere Fälle verteilen sich folgendermaßen:

1924	1925	1926	1927	1928	
2	2	2	6	3	Fälle = 15 Fälle.

Die Fälle stammen zum größten Teil aus Düsseldorf oder seiner Umgebung, irgend eine Kontagiosität ließ sich in keinem Falle nachweisen. Die Frage des Auftretens sporadischer Fälle ist schon deshalb von größter Wichtigkeit, weil man aus ihr gegebenenfalls Schlüsse auf die in den letzten Jahren gehäuften, andersartigen Encephalitisfälle, vor allem auf die Masern- und auf die Vaccinationsencephalitis ziehen kann. Nach unseren Beobachtungen muß damit gerechnet werden, daß sporadische Fälle von Encephalitis immer wieder auftauchen können, daß also das Encephalitisvirus noch immer wirksam ist.

Die genauere Verteilung unserer Fälle ergibt sich aus folgender Tabelle:

Jahrgang	Geschlecht	Alter
November 1924	M.	3 $\frac{1}{2}$ Jahre
November 1924	K.	6 Jahre
Juli 1925	K.	2 $\frac{1}{2}$ Jahre
November 1925	K.	7 Jahre
Februar 1926	K.	6 Monate
Februar 1926	K.	2 Monate
Juni 1927	K.	11 Jahre
August 1927	K.	7 Jahre
September 1927	K.	1 $\frac{1}{2}$ Jahre
September 1927	M.	8 Monate
Oktober 1927	K.	2 Jahre
November 1927	M.	1 $\frac{1}{2}$ Jahre
Januar 1928	M.	12 Jahre
Februar 1928	M.	8 Monate
November 1928	K.	10 Jahre

Das sporadische Auftreten der Encephalitis weist auf das ähnliche Verhalten der Poliomyelitis hin, die ebenfalls in der hiesigen Gegend in den letzten Jahren, abgesehen von einer kleinen Poliomyelitisepidemie (1926—1927) immer wieder sporadisch auftritt. Ein Zusammenhang unserer Encephalitisfälle mit dem Auftreten der Poliomyelitis ließ sich aber nicht nachweisen.

Bei der diagnostischen Schwierigkeit, die einzelne unserer Fälle boten, sollen die Krankengeschichten im Auszug mitgeteilt werden.

Zunächst sei hier auf das Vorkommen larvierter Fälle hingewiesen, die gelegentlich unter den Erscheinungen einer schweren Allgemeininfektion bzw. einer Ernährungsstörung mit dem für den Kinderarzt geläufigen Bilde der „Intoxikation“ eingeliefert werden und bei denen erst die Sektion eine Klärung der Situation erlaubt.

Fall 1. Arnold W., 2 $\frac{1}{2}$ Jahre. Aufgenommen am 31. 7. 1925. Das Kind war bisher stets gesund, erkrankte 3 Tage vor der Aufnahme in die Klinik mit Fieber, Mattigkeit, Erbrechen, Schmerzen im Leib. Keine Krämpfe! Bei der Aufnahme war das Kind stark benommen, die Temperatur betrug 40°. Das Kind machte einen intoxicierten Eindruck, die Atmung war keuchend und schnappend, es bestand bereits Trachealrasseln. Über beiden Unterlappen war eine leichte Schallverkürzung festzustellen, Patellarreflexe fehlten. Liquor

klar. Eiweiß negativ, Zucker +. Kein erhöhter Druck. Urin o. B. Der Zustand verschlechterte sich so, daß das Kind unter den Erscheinungen einer Atemlähmung $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Aufnahme starb. Die Sektion (Path.-anat. Institut Düsseldorf) (Obducent Randerath, S. N. 384/25) ergab folgenden Befund: Außer einer Hypostase beider Lungenunterlappen, einer akuten Amygalitis, einer akuten Lymphadenitis fand sich nur noch bei der Sektion des Gehirns ein größerer pathologischer Befund. Das Gehirn war stark gequollen und blutreich. Mikroskopisch zeigt die Substantia nigra um die kleineren Gefäße herum reichliche scheidenförmige Infiltrate lymphocytärer Natur, in denen sich nur ganz vereinzelte Leukocyten befinden. Daneben sieht man auch sehr dichte, chronisch entzündliche herdförmige Infiltrate unabhängig von den Gefäßen in der Substanz liegen. Blutungen in die Substanz fehlen, jedoch sind alle Gefäße außerordentlich stark bluthaltig. In Schnitten aus den Stammganglien sind die gleichen Veränderungen in geringerer Intensität, dagegen zeigen Schnitte aus den verschiedenen Rindengegenden keinen pathologischen Befund. Path. an. Diagn.: Encephalitis lethargica.

Fall 2. Jürgen W., 6 Monate, aufgenommen am 21. 2. 1926. Patient war am Tage vor der Aufnahme noch gesund, soll aber über Nacht verfallen sein. Im Anschluß daran Bewußtlosigkeit, kein Erbrechen, Stuhl hart; keine Zuckungen. Wird wegen der rapiden Verschlechterung in die Klinik eingeliefert. Patient machte einen moribunden Eindruck, tiefes Koma, seltener Lidschlag. Leichte Krämpfe, im rechten Fuß ab und zu Dauerklonus. Über den Lungen überall grobe Rg. Trismus. Babinski links +. Liquor steht unter hohem Druck, klar, Pandy schwach +, keine Zellvermehrung. Nach wenigen Stunden Exitus letalis.

Sektion (Path. anat. Institut, Düsseldorf, Obducent Schleussing): Außer einer starken Hyperämie des Gehirns makroskopisch kein besonderer Befund. Mikroskopisch findet man dagegen in den Schnitten am Boden des 3. und 4. Ventrikels vor allem aber in Schnitten aus der Gegend der Substantia nigra deutliche perivaskuläre Zellinfiltrate. Path. anat. Diagnose: Encephalitis acuta.

Fall 3. Dorothea Sch., $3\frac{1}{2}$ Jahre, aufgenommen am 16. 11. 1924. Patientin hatte seit einigen Tagen Husten und wenig Appetit. Seit 9 Stunden Benommenheit und Krämpfe. Bei der Aufnahme in die Klinik schwer intoxiziert, dauernd tonisch-klonische Krämpfe der Extremitäten; über den Lungen diffuse mittel- bis grobblasige Rg. Reflexe sehr lebhaft, Babinski +, Liquor klar, Eiweiß -, Zucker +, Druck nicht erhöht, nach wenigen Stunden exitus letalis. Sektion (Path. anat. Institut, Düsseldorf, Obducent Randerath) ergibt: Bronchopneumonische Herde in beiden Lungen. Gehirn blutreich, Volumen vermehrt, Rinde gequollen. Mikroskopisch: In allen untersuchten Gehirnteilen stärkste Hyperämie. Erweiterung der kleinen Gefäße. Um das Groß der kleinen Gefäße adventielle Zellwucherungen. Path. anat. Diagnose: Beginnende akute Encephalitis.

Diese 3 Fälle zeigen, wie rapide und wie uncharakteristisch die Encephalitis bei jungen Kindern verlaufen kann. Nur die Sektion konnte hier die Diagnose klären.

Bei anderen Patienten konnten wir aus dem klinischen Bilde ohne Schwierigkeiten die Diagnose der Encephalitis stellen.

Fall 4. Eva L., $1\frac{1}{2}$ Jahre, aufgenommen am 3. 9. 1927. Nach dem Bericht der behandelnden Kinderärztin erkrankte der Patient 4 Tage vor der Aufnahme mit hohem Fieber. Es ließ sich nur eine Angina catarrhalis feststellen. 2 Tage später trat plötzlich eine spastische Lähmung des rechten Armes und Beines auf, ferner Strabismus sowie choreatische Bewegungen in der linken Körperhälfte. Pupillen sind nicht gestört. Keine Nackensteifigkeit, kein Erbrechen. Reflexe von normaler Stärke. Im Laufe des Tages fiebert das Kind unter starkem Schweißausbruch auf $37,9^{\circ}$ ab, doch steigt die Temperatur am nächsten Tage wieder an.

Bei der Aufnahme werden alle Glieder aktiv und passiv frei bewegt, das Kind sitzt mit Unterstützung. Temperatur $39,2^{\circ}$, Liquor klar, Druck nicht erhöht, Zucker +, Pandy —. Da zum Schluß etwas Blutbeimengung, können die Zellen nicht gezählt werden.

Am folgenden Tage (5. 9.) starke allgemeine Krämpfe, die erst nach Chloralhydrat aufhören.

6. 9. keine klonischen Krämpfe mehr, dagegen Dauerspasmus in Händen und Füßen.

7. 9. die Spasmen sind geringer, beide Arme sogar schlaff. Lumbalpunktion ergibt etwas erhöhten Druck. Liquor klar, Pandy —. Zucker stark vermehrt, 84/3 Zellen.

10. 9. Leichte Krämpfe im Gesicht und den Extremitäten. Spasmen der Extremitäten.

13. 9. Arme und Beine weniger rigide, kaum noch Krämpfe, Nackensteifigkeit.

15. 9. Lumbalpunktion ergibt erhöhten Druck. Pandy —, Zucker ++. 7/3 Zellen. Patient beißt sich auf die Oberlippe und in die Zunge. Zeitweise ausgesprochener Trismus.

18. 9. Starke allgemeine Krämpfe. Trismus.

In den folgenden Tagen kommt eine Bronchopneumonie hinzu, die aber ohne Komplikation abklingt.

4. 10. Langsam beginnen sich die geistigen Funktionen zu bessern, das Kind lacht mit bestimmten Personen, hält seine Puppe fest und weint, wenn es sie verliert. Auf Aufforderung gibt es die Hand, aber nur sehr langsam.

10. 10. Neben der Rigidität der Extremitäten steht der starke Tremor im Vordergrund, das Kind macht einen parkinsonistischen Eindruck!

28. 10. Mit einiger Hilfe kann sich der Patient jetzt selbst aufrichten, bei allen Bewegungen aber stärkster Tremor, sowie Rigidität.

In den nächsten Wochen ändert sich der Zustand so gut wie nicht. Behandlung mit Schwefelinjektionen.

28. 1. In mäßig gebessertem Zustand wird das Kind nach Hause entlassen.

Nachuntersuchung am 2. September 1928.

Das Gesicht ist auffallend amimisch, starr, maskenartig, das Kind nimmt an allen Vorgängen der Umgebung lebhaft Anteil und bekundet seine Freude beim Empfang von Schokolade mit Lachen. Das Lachen wirkt wie das Lachen einer Puppe, dabei keinerlei Facialispause. Der Mund steht weit offen, beim Liegen mittelschlägiger Tremor des Kopfes, der Arme und der Beine, besonders links. Bei intendierten Bewegungen verstärken sich die Zitterbewegungen und gehen in Schüttelbewegungen über. Reicht man dem Kinde die



Abb. 4. Aufnahme während des akuten Stadiums.

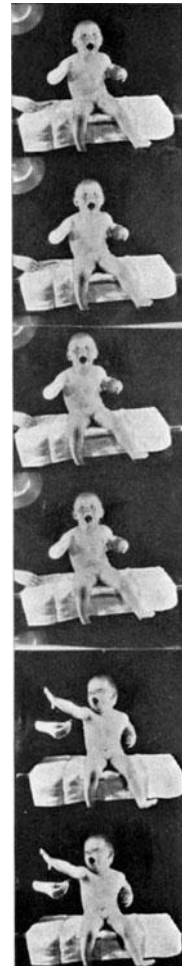


Abb. 5. Aufnahme während des chronischen Stadiums. (Bei der Nachuntersuchung.)

Abb. 4 und 5. Eva L., 1½ Jahre. Encephalitis. Starke Rigidität. Parkinsonismus. Tremor. Fettsucht. Herabgesetzte Intelligenz.

Hände, so richtet es sich selbständig auf, hält sich krampfhaft fest. Bei diesen Bewegungen wird der Tonus der Arme und Beine, der vorher eher hypotonisch war, deutlich hyper-tonisch. Der Rigor hält auch noch einige Minuten nach dem Aufhören der Bewegung an. Das Kind fällt beim Sitzen sofort nach vorn über. Die Intelligenz ist stark herabgesetzt. Der Gang erfolgt mit großem Affektaufwand unter Erhebung beider Arme zur Horizontalen.

Das Kind kann nur allein gehen, wenn es vorwärts läuft. Die Haltung ist dabei vornübergebeugt. Beim Gang und bei allen Aufregungen tritt sofort der schon erwähnte Rigor ein. Patient ist ausgesprochen fett, wobei das Fett gleichmäßig über den ganzen Rumpf verteilt ist.

Dieser Fall, der schon nach kurzer Zeit in das Stadium des Parkinsonismus überging, kann wohl nach seinem ganzen klinischen Verhalten als eine Encephalitis aufgefaßt werden, die sich nur insofern von der epidemischen Encephalitis unterscheidet, als das Kind ungewöhnlich jung für diesen postencephalitischen Zustand ist. Nach meinen Ausführungen bei der epidemischen Encephalitis ist das Alter der Kinder, bei denen die Krankheit zu einem Parkinsonismus führt, meist höher. Da aber das klinische Bild sonst ganz dem Befund bei der epidemischen Encephalitis entspricht und außerdem mit keiner anderen Krankheit zu identifizieren ist, wird man berechtigt sein, diesen Fall als einen sporadischen Fall von Encephalitis aufzufassen.

Fall 5. Liselotte O., 8 Monate, Brustkind, aufgenommen am 25. 8. 1927.

Seit 14 Tagen gehäuftes Erbrechen und daher in die Klinik eingeliefert. Befund bestätigt sich in der Klinik, dabei keinerlei Ernährungsstörung.

Nach einigen Tagen fiel bei dem Kinde eine starke choreatiforme Unruhe auf, die so stark ist, daß man das Kind im Bett festbinden muß, um Verletzungen zu verhüten. Die Lumbalpunktion ergab keinen erhöhten Druck, Pandyschwach +, Zucker +, geringe



Abb. 6.

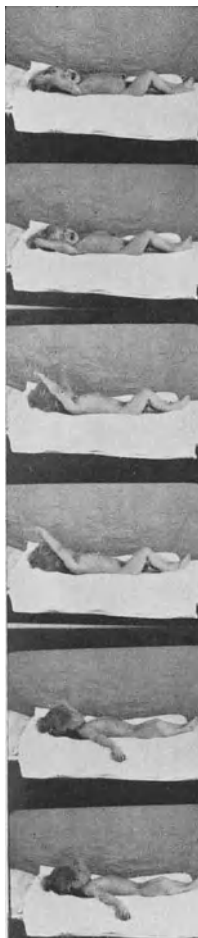


Abb. 7.

Abb. 6 und 7. Michael K., 2 Jahre. Encephalitis. Starke Aufregungszustände, Ataxie, Tremor.

Zellvermehrung (100/3 Zellen). Die starke motorische Unruhe, sowie das gehäufte Erbrechen nahmen in den nächsten Tagen zu, gleichzeitig traten Hustenanfälle auf, ohne daß, auch bei röntgenologischer Untersuchung, ein Lungenbefund erhoben werden konnte. Durch Schlafmittel lassen sich alle diese Erscheinungen einschränken, doch benötigt das Kind, um einigermaßen zur Ruhe zu kommen, sehr hohe Dosen (z. B. 0,1 Luminal, $2 \times 0,125$ Adalin und $2 \times 0,05$ Noctal pro die !!). Steht das Kind nicht fortgesetzt unter Beruhigungsmitteln, so wird die Unruhe so stark, daß die Haut in Fetzen abgeht. Mehrere Lumbalpunktionen in den folgenden Tagen ergeben keinen pathologischen Befund, auch keine Zellvermehrung. Nach $2\frac{1}{2}$ Monaten geheilt entlassen.

Zu der Diagnose einer sporadischen Encephalitis führt uns vor allem die sehr starke choreatiforme Unruhe, die über Wochen anhielt und so stark war, daß sie auch durch Schmerzen nicht beeinflußt wurde. Es ist uns bei so jungen Kindern kein Krankheitsbild, außer dem der epidemischen Encephalitis, bekannt, das derartige Erregungszustände zeigt.

Fall 6. Michael K., 2 Jahre, aufgenommen am 31. 8. 1927. Erkrankte vor 3 Tagen plötzlich mit Erbrechen, großer Unruhe und Schreikrämpfen. Seit heute Lähmung des linken Beines. Das Kind ist außerordentlich unruhig, wirft sich hin und her. Starker Tremor der Hände!! Spontannystagmus!! Beim Blick nach unten Schielen. Nicht benommen, Parese rechtes Bein. Schlaffe Lähmung linkes Bein und Rücken. Bauchdeckenreflexe fehlen. Liquor: Wenig vermehrter Druck, Pandy \pm , Zucker +, 400/3 Zellen, Kultur steril.

In den folgenden Tagen nimmt der Tremor der Hände zu, die Unruhe ist auch im Schlaf unvermindert stark. Dabei wird der Kopf hin und her gewälzt, wobei sich im wachen Zustande die Augen weit aufgerissen mitbewegen. Patient greift gierig nach der Flasche, dabei starker Tremor der Hände, sowie vermehrter Nystagmus.

Nach 3 Tagen hat sich unter Beruhigungsmitteln die Unruhe etwas gelegt, der Tremor tritt nur noch als Intentionstremor auf. Im weiteren Verlauf vorübergehend Störungen der Zungenbewegung, so daß das Trinken erschwert ist. Auf Scopolamin Besserung der Unruhe und des Tremors. Nach 8 Tagen ist der Allgemeinzustand wesentlich gebessert, versucht zu sprechen. Beim Spiel ist er sehr aufgeregt, macht ausfahrende und nicht ziel-sichere Bewegungen. Die Beweglichkeit der Beine nimmt zu, dabei schreitet die Besserung rechts schneller fort als links. Auch die Lähmung der Rückenmuskulatur geht wieder zurück. Psychisch ist das Kind immer noch sehr verändert, reißt sich z. B. das Haar büschelweise vom Kopf, so daß Armmanschetten nötig sind.

Wird nach $3\frac{1}{2}$ Monaten wegen Masern (Saalinfekt) in gebessertem Zustand verlegt.

Die Epikrise dieses Falles ist etwas schwieriger als bei den vorhergehenden Patienten. Bei der schlaffen Lähmung der Beine und des Rückens, die sich im weiteren Verlauf wieder bessert, würde man, wenn man sie als einziges Symptom hätte beobachten müssen, wohl ohne weiteres eine Poliomyelitis diagnostiziert haben. Die schweren Aufregungszustände, die psychischen Veränderungen, die Augensymptome, vor allem der Nystagmus, sowie der Tremor der oberen Extremitäten, der später ebenso wie der Nystagmus in einen Intensionstremor übergang, sprechen für einen encephalitischen Prozeß, der aber eine weit größere Ähnlichkeit mit den Krankheitsbildern bei der epidemischen Encephalitis zeigt als mit den Symptomen der Polioencephalitis. Wir halten daher auch diesen Fall für eine sporadische Encephalitis, die mit einer Myelitis einherging. Derartige Fälle sind für die Beurteilung anderer Encephalitisfälle von größter Bedeutung, vor allem für die Vaccinationsencephalitis, die, wie wir noch auszuführen haben, auch gelegentlich mit Rückenmarkssymptomen einhergehen kann.

Fall 7. Renate B., 7 Monate aufgenommen am 8. 2. 1928. Bis vor wenigen Tagen gesund gewesen, schreit sehr viel und soll sich im Bette aufbäumen sowie stark schwitzen. Bei der Aufnahme ist das Kind sehr unruhig, wirft sich im Bette herum, wobei der Rücken in opistotonischer Stellung gehalten wird. Es besteht aber keine Nackensteifigkeit. Beim Aufrichten wird der Kopf sofort in den Nacken gebeugt, aber auch in dieser Stellung besteht keine Nackensteifigkeit. Meningitische Symptome fehlen, ebenso Krämpfe. Die Pupillen reagieren wenig ausgiebig auf Licht. Die Lumbalpunktion ergibt keinen pathologischen Befund. Zellen wenig vermehrt (24/3). Keine Stauungspapille, Sensorium frei. In den nächsten Tagen wird das Kind ruhiger. Reflexe normal, doch wird die eigenartige Haltung immer noch eingenommen. Professor Sioli (Psychiatrische Anstalt Grafenberg), der die Freundlichkeit hatte, auch unsere übrigen Fälle zu begutachten, stellt die Diagnose auf Torsionsspasmus.

Nach 14 Tagen plötzliche Verschlechterung. Das Kind ist leicht benommen, Temperatur steigt auf $39,5^{\circ}$ an. Große motorische Unruhe, die in allgemeine Krämpfe übergeht. Die Krämpfe sind auf der rechten Seite stärker als links. Es ist nicht möglich, das Kind auf die rechte Seite zu legen, da es sich sofort wieder nach links legt. Die Augen sehen dauernd nach links. Die Reflexe an Arm und Bein sind normal, Bauchdeckenreflexe +, Lumbalpunktion ergibt klaren Liquor. Pandy +, Sach +. Druck mäßig erhöht, leichte Zellvermehrung (160/3). In den folgenden Tagen verschlechtert sich der Allgemeinzustand, die Krämpfe nehmen zu, es treten Atmungsstörungen auf, die schließlich ad exitum führen.

Die Sektion ergab kein Zeichen für Meningitis oder Tumor, das Gehirn war stark hyperämisch und ödematös. Die mikroskopische Untersuchung ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

Auch dieser Fall, der verhältnismäßig rasch verlief, läßt sich durch die Annahme einer Encephalitis erklären.



Abb. 8. Johann V., 7 Monate. Stadium der sog. „Intoxikation“.

Fall 8. Johann V., 7 Monate, aufgenommen 26. I. 1926. Patient wurde wegen Verdacht auf Pylorospasmus der Klinik überwiesen. Die klinische Beobachtung, die neben charakteristischer Magensteifung und Erbrechen keinen pathologischen Befund ergab, sprach zunächst für die Richtigkeit dieser Diagnose. Das Erbrechen war kaum zu beeinflussen, selbst nicht durch Atropindosen, die zu einer leichten Atropinvergiftung führten. Der schlechte Ernährungszustand machte eine intraperitoneale Infusion nötig.

Am 17. Tag des klinischen Aufenthaltes schwere Allgemeinkrämpfe, Fontanelle tief eingesunken, tiefliegende Augen, spitze Nase, Bewußtseinstäubung und große Atmung. Das Bild wird als „alimentäre Intoxikation“ aufgefaßt. Starke Glykosurie. Auf Insulininjektionen Besserung. Am folgenden Tag dauernd Krämpfe im Gesicht und in den Armen. Die Temperatur, die am Vortage auf 41° angestiegen war, sank auf $37,8$ — $39,2^{\circ}$. Patient schwitzt stark, tonische Starre der unteren Extremitäten. Lumbalpunktion ergibt leicht erhöhten Druck und reichliche Zellvermehrung (hauptsächlich Leukocyten). Kultur und Ausstrich steril. Auffallend war bei dem Patienten eine Schwellung der Schilddrüse, die nach einigen Tagen wieder zurückging. Nach 6 Tagen ist das Kind wieder entfiebert, im Urin immer noch Zucker +. Die Bewußtseinstäubung ist noch unverändert, doch sind die Krämpfe zurückgegangen. Der Allgemeinzustand hat sich gebessert. Nur noch selten Erbrechen, die Lumbalpunktion ergibt keinen pathologischen Befund (Liquor klar, Druck nicht erhöht)! Dieser Zustand hält etwa 3 Wochen an.

Im weiteren Verlauf keine Krämpfe mehr, das Bewußtsein ist wieder zurückgekehrt, die Intelligenz scheint aber bedeutend herabgesetzt zu sein. Urin: Sach —.

Patient bleibt dann noch weitere 4 Monate in der Klinik. Er wird auf die dem Alter entsprechende Kost gesetzt und erhält täglich 600—700 ccm Frauenmilch und 100—150 ccm Buttermilch. Erst in den letzten Tagen wird Brei und Gemüse zugefüttert.

Trotz dieser, eher unter dem Calorienbedarf stehenden Nahrungsmenge nimmt das Kind steil an Gewicht zu, so daß es in gutem Ernährungszustand entlassen werden kann.

Bei der Nachuntersuchung nach 4 Wochen, während der das Kind in der vorgeschriebenen Weise ernährt wurde, ergab sich nun ein enormer

Fettansatz, wie er auch bei stärkster Überfütterung unmöglich hätte erreicht werden können. Es handelt sich wohl sicher um eine cerebrale Fettsucht (vgl. Abb. 9 und 10). Das Kind macht im übrigen einen blöden Eindruck. Die Encephalographie ergab eine starke Luftansammlung in der Gegend der Hypophyse, außerdem keine Füllung der Ventrikel.



Abb. 9.



Abb. 10.

Abb. 9 und 10. Johann V., 7 Monate. Cerebrale Fettsucht. Encephalitis.

Dieser Fall ist besonders bemerkenswert, weil die akuten Erscheinungen während des klinischen Aufenthaltes auftraten. Die Zellvermehrung, die bei der ersten Lumbalpunktion zu beobachten war, dann aber rasch wieder verschwand, spricht für eine Beteiligung der Meningen, wenigstens zu Beginn der Erkrankung. Der negative Kulturbefund läßt eine eitrige Meningitis ausschließen, ebenso auch die rasche Änderung des Liquorbefundes. Das Bild begann unter den Erscheinungen einer Intoxikation, wie dies auch von anderer Seite (Duzár und Balló) bei der epidemischen Encephalitis der Säuglinge beobachtet wurde (s. dort!).

Das auffallendste Symptom war aber die cerebrale Fettsucht, die sich unmittelbar an das akute Stadium anschloß und die zu Erscheinungen führte, wie sie bei den postencephalitischen Erkrankungen beschrieben wurden. Ob

es sich dabei um eine Störung von seiten der Hypophyse oder um eine solche in der Gegend des 3. Ventrikels gehandelt haben mag, muß dahingestellt bleiben. Das Auftreten einer Glykosurie im akuten Stadium spricht eher für die letztere Annahme. Auch die Verblödung des Patienten läßt sich in das Bild der postencephalitischen Störungen einreihen.

Fall 9. Alfons H., 7 Jahre, aufgenommen 21. 11. 1925. Seit einem Jahre (also seit November 1924) fiel den Eltern die nächtliche Unruhe auf. Der Patient schläft erst gegen Morgen ein, Intelligenz nicht gestört. Von Februar bis Juni 1925 wurde Patient wegen seines Nervenleidens in Erholung geschickt. Bei der Aufnahme zeigt sich, daß der Patient beim Gehen und Stehen leicht vornübergebeugt ist. Das Gesicht zeigt eine deutliche Amimie. Es besteht ein starker Rigor im linken Arm, gelegentlich auch rechts. Die Haltung



Abb. 11. Patient schläft in vorn übergebogener Haltung im Stehen.

Abb. 12. Befund nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen. Maskenhaftes Gesicht.

Abb. 11 und 12. Alfons H., 7 Jahre. Encephalitis lethargica.

ist im ganzen steif. Beim Gang wird der Schultergürtel steif gehalten. Keine Pro- und Retropulsion. Der Lidschlag ist auffallend selten (viermal in der Minute). Die Pupillen sind gleichweit, mittelweit, beide leicht verzogen. Zwischen einigen prompten und ausgiebigen Reaktionen auf Licht treten einige weniger ausgiebige Reaktionen auf. Starke Konvergenzschwäche. Beim Blick nach rechts Nystagmus. Patient schläft auch in der Klinik erst nach 1 Uhr nachts ein, erst gegen Morgen tieferer Schlaf, der bis 11 Uhr vormittags dauert.

Lumbalpunktion ergibt keinen pathologischen Befund.

Patient schläft beim Waschen ein, ebenso beim Essen, unter Umständen sogar, wenn er das Brot noch im Munde hat.

Im weiteren Verlauf nimmt das Schlafbedürfnis ab. Patient wird aber unverträglich, prügelt sich mit anderen Kindern, zerreißt Wäsche usw. Er wird daher in die psychiatrische Anstalt Grafenberg verlegt. Dort zeigt er jetzt (Februar 1929) noch immer schwere

Charakterveränderungen, neigt zu Unarten, die er, wie er sagt, „zwangsweise“ ausüben muß, beißt seine Umgebung, bohrt Löcher in die Wand, ist sexuell aggressiv.

Dieser Fall ist in seinem ganzen Verlauf ein typisches Beispiel der Encephalitis lethargica. Bemerkenswert ist vor allem, daß in den vorhergehenden Jahren, also nach Ablauf der von Bardach beschriebenen Epidemie ein gehäuftes Auftreten dieser Krankheit in Düsseldorf nicht mehr beobachtet wurde.

Fall 10. Ernst R., 7 Jahre, aufgenommen 9. 10. 1925. Weihnachten 1924 klagte das Kind über Leibscherzen. Es wurde bei ihm eine Wurmkur mit Erfolg ausgeführt. Im Anschluß daran wurde Patient sehr unruhig und litt an Schlaflosigkeit. Das Kind schläft nachts 2—3 Stunden, am Tage aber mehr. Patient klagt über Kopfschmerzen, ist stets „müde und appetitlos“. Bei der Aufnahme in die Klinik bestätigen sich die Angaben über die Veränderungen des Schlafes. Patient steht mit leicht vornübergebeugter Haltung.



Abb. 13. Parkinsonismus.



Abb. 14. Maskenhaftes Gesicht mit Facialispese.

Abb. 13. und 14. Ernst R., 7 Jahre. Encephalitis epidemica.

das Gesicht ist amimisch. Alle Bewegungen werden ohne irgend welche Mitbewegungen ausgeführt, so werden z. B. beim Laufen nur die Beine bewegt, während der ganze Oberkörper steif gehalten wird. Ausgesprochene Euphorie. Die Intelligenzprüfung ergibt eine dem Alter entsprechende Stufe (nach Binnet - Simon). Die Konvergenzbewegungen sind gestört, sonst kein Augenbefund. Deutliche Schwäche des linken Mundfacialis, besonders beim Zähnezeigen (s. Abb. 14). Starker Speichelfluß, so daß das Kissen stets naß ist. Wechselnde Spannungszustände in den Extremitäten, Sprache undeutlich, etwas hastig. Außer etwas gesteigerten Patellarreflexen keine pathologischen Reflexe. Liquor o. B. Nur starke Zuckervermehrung.

Im weiteren Verlauf keine wesentliche Änderung, sitzt stundenlang unbeweglich und zeigt einen starken Mangel an Impulsen.

Auch dieser Fall, der wohl ebenfalls ein typisches Bild der epidemischen Encephalitis darstellt, ist wie Fall 9, plötzlich und annähernd zu derselben Zeit aufgetreten. Weitere Fälle kamen in dieser Zeit nicht zur Beobachtung.

Fall 11. Helmut P., 11 Jahre, aufgenommen 15. 6. 1927. Aus voller Gesundheit erkrankt mit Angina und Erbrechen. Gegen Abend plötzlich bewußtlos und Krämpfe. Bei der Aufnahme tiefe Bewußtlosigkeit, Pupillen weit, reagieren auf Lichteinfall. Auffallend hoher Blutdruck, 240 mm Wasser! Urin geht spontan ab, Kahnbauch, keine Nackensteifigkeit, Gesicht cyanotisch verfärbt. Temperatur bei der Aufnahme 37°, starker Schweißausbruch. Atmung tief und schnarchend. Trachealrasseln, Reflexe: Babinski beiderseits +, die übrigen Reflexe normal. Im Urin Aceton ++, Zucker ++. Liquor Pandy leicht +, Liquor klar, Zucker ++++! Keine Zellvermehrung.

Der Patient macht durchaus den Eindruck, als wenn er in einem Stoffwechsellkoma läge. Nachträglich wird bekannt, daß der Patient vor der Einlieferung ein Chloralhydrat-klyisma bekommen hat. Die reduzierende Substanz im Urin ist, wie auch aus der Polarisationsprobe hervorgeht, kein Zucker! Damit fällt die Diagnose eines Coma diabeticum.

Mit Rücksicht auf den hohen Blutdruck wird trotz Fehlens von Eiweiß im Urin an ein urämisches Koma gedacht. Es wird daher ein Aderlaß vorgenommen und der Reststickstoff (35 mg) bestimmt. Da auch in den folgenden Tagen sich kein Befund für eine Nierenkrankung ergab, konnte auch diese Diagnose fallen gelassen werden.

Am folgenden Tage ist das Kind immer noch tief benommen. Puls stark verlangsamt, keine Atemstörung mehr, Trachealrasseln verschwunden, keine Krämpfe. Patient ruft ein paar Mal „Mutter“, setzt sich aber nicht mit der Umwelt in Verbindung.

Die Pupillen reagieren sehr träge, Babinski bds. +. Bauchdecken- und Cremasterreflex nicht auslösbar. Die Temperatur, die auf 40,2° angestiegen war, ist auf 38° zurückgegangen. Im Urin kein pathologischer Befund.

18. 6. Das Kind liegt noch in tiefem Schlaf und ruft häufiger einzelne Worte. Lumbalpunktion ergibt einen klaren Liquor, Pandy stark +, keine Zellvermehrung, Blut und Liquor bakteriologisch steril.

20. 6. Seit gestern redet das Kind häufiger, teils einzelne Worte, teils zusammenhanglose kurze Sätze. Es ist unruhiger, z. B. ist es heute Morgen aus dem Bett gegangen und hat sich in die Badewanne gelegt. Während bisher Sondenernährung nötig war, nimmt es jetzt flüssige Kost zu sich. Es macht Pflückbewegungen und sucht dann den scheinbaren Gegenstand in den Mund zu stecken.

Das Fieber, das schon am 3. Tage abgefallen war, hat nicht wieder eingesetzt. Die geistige Verwirrung nimmt zu. Patient macht Bewegungen des Strumpfanziehens, glaubt, sich die Schuhe zuzuschnüren, die Hosen anzuziehen. Tagsüber redet der Knabe zusammenhanglos vor sich hin, jammert und macht wieder die Bewegungen des Suchens und Pflückens. Patient erinnert an das schwere Bild eines Typhuskomas. Widal negativ, Urin und Stuhl negativ. In den nächsten Tagen nimmt die Unruhe zu. Der Blutdruck ist wieder zur Norm zurückgekehrt.

22. 6. Heute ist die Unruhe des Kindes sehr stark. Es spricht dauernd von einem Menschen, der ihn schreckt, es fleht, diesen wegzubringen. Es ruft laut nach seiner Mutter, sie soll ihm helfen. Durch freundlichen Zuspruch läßt es sich etwas beruhigen, Berührungen wecken sofort wieder seine Angst, man wolle ihm etwas Böses tun. Nahrung weist er gänzlich zurück, so daß wieder zur Sonde gegriffen werden muß. Es ist sehr schwer, sich mit ihm in Beziehung zu setzen. Auf die Frage, wie spät es sei, greift er bereitwillig in die Gegend der Hosentasche, als wolle er nach der Uhr sehen, sofort danach hat er aber jeden Kontakt verloren, „pflückt“ und steckt das „Gepflückte“ in den Mund. Auf Scopolamin 0,00025 keine wesentliche Besserung. In den folgenden Tagen wechseln Perioden starker Aufregung mit ruhigeren ab. Dabei tobt Patient manchmal so sehr, daß er kaum von 2 Erwachsenen gehalten werden kann. Patient ist heiser vom Schreien.

24. 6. Die Aufregungszustände sind seltener geworden. Er erzählt, sein Bruder mache „kirchliche Kirchbilder“, ein Wort, das er undeutlich ausspricht und oft wiederholt.

25. 6. Die Stimmung ist in eine zärtliche umgeschlagen. Er küßt die eigenen und fremden Hände und sagt, er sei sehr lieb. Angstvorstellungen quälen heute weniger. In den nächsten Tagen weitere Besserung, die aber sofort wieder Aufregungszuständen Platz macht, sobald man Scopolamin fortläßt.

30. 6. Patient entwickelt einen Heißhunger und ist kaum zu sättigen.

2. 7. Patient benimmt sich jetzt auch ohne Scopolamin ruhig und zeigt eine ausgesprochene Euphorie. Er macht Spässe und freut sich, wenn die anderen Kinder lachen.

Dabei erfaßt er aber die Situation nur wenig, kann nicht lesen, ebenso auch keine Bilder erkennen.

9. 7. Heute wieder stärkere Verwirrung. Hat Angst vor Käfern und kleinen Tieren, die ihn beißen wollen. Auf Scopolamin Besserung. In den nächsten Tagen wechselt die Gemütslage sehr häufig, bald ist er albern, bald zärtlich, bald voller Aufregung. In diesem Zustand schlägt er auch auf die Schwester ein.

20. 7. Patient hat keinerlei Aufregungszustände mehr, ausgesprochene Witzelsucht. Die Sehstörungen, die sich darin äußern, daß er weder Bilder noch Buchstaben erkennt, sind noch unverändert stark. Untersuchung der Augen ergibt keinerlei Befund im Augenhintergrund, so daß es sich wohl um eine Seelenblindheit handelt. Es entwickelt sich nun

eine Coprolalie. Er behauptet, in der Milch sei Urin, die Schwester habe ihn hinein geschüttet. Dann verdreht er das Wort Urin und spricht von Ruin, wobei er sich laut darüber freut.

27. 7. Patient verlangt spontan nach Bleistift und Papier, um zu schreiben. Die Schriftprobe (siehe Anlage) zeigt ein zusammenhangloses Schreiben, bei dem aber einzelne Buchstaben richtig geschrieben werden. Dabei glaubt er, die diktieren Sätze richtig geschrieben zu haben.

2. 8. Patient hat heute wieder Halluzinationen und fürchtet sich vor Polizisten, die in der Ecke stehen sollen. Gegenstände werden häufig nicht mit den richtigen Namen genannt.

10. 8. Patient ist jetzt wieder ruhiger, ja sogar heiter und zu Spässen aufgelegt.

31. 8. Patient lernt an Hand einer Bibel wieder die einzelnen Buchstaben schreiben und lesen.

30. 9. In dem letzten Monat keine wesentliche Änderung, er kennt jetzt wieder die Buchstaben, kann aber noch keine Sätze lesen. Neue Gedichte kann er noch nicht lernen, doch kennt er noch einzelne Strophen, die er früher gelernt hatte. Wird jetzt mit Schwefelinjektionen behandelt.



Abb. 18. Helm. P., 11 Jahre. Abgelaufene Encephalitis, Maskengesicht mit seborrhoischem Ekzem.

21. 12. Weitere Fortschritte. Patient lernt jetzt — wenn auch schwer — Gedichte auswendig. Rechnen und Schreiben immer noch schwierig.

23. 12. 1927 Patient wird gebessert entlassen.

Nachuntersuchung am 7. 2. 1929.

Nach Angaben der Mutter ist der Junge leicht aufgeregt und jähzornig. Er soll häufig albern sein und in seiner Stimmung wechseln. Während er vor seiner Krankheit ein guter Schüler war, kommt er jetzt in der Schule nicht mehr mit. Die Schriftprobe ergibt, abgesehen von den Schreibfehlern, eine eigenartige Monotypie, bei der auch die großen Buchstaben klein geschrieben werden. Er zeigt eine deutliche Amimie, soll oft schwitzen, spricht mit monotoner Stimme. Im Gesicht ist ein seborrhoisches Ekzem, vor allem an der rechten Wange, festzustellen. Der Appetit soll sehr stark sein, er soll mehr essen, als ein Erwachsener, ist aber dabei nicht dick. Es besteht eine ausgesprochene Konvergenzschwäche.

Dieser Fall zeigt ebenfalls das charakteristische Bild einer akuten Encephalitis. Der Beginn war stürmisch und erinnerte zunächst an ein Stoffwechselkoma (hoher Blutdruck). Im weiteren Verlauf standen längere Zeit Hallu-

zinationen und Delirien im Vordergrund. Ferner bestand eine Seelenblindheit, die zum Verlust des Schreibvermögens führte, ebenso eine Seelentaubheit. Die Intelligenz des Patienten hat sich erheblich verschlechtert. Die Nachuntersuchung ergab einen Befund, der ebenfalls als eine postencephalitische Störung anzusehen ist.

Fall 12. Werner H., 7 Jahre, aufgenommen am 31. 8. 1927. Plötzlich mit Erbrechen erkrankt, 2 Tage später (am 23. 8.) Fieber, Unruhe, Kopfschmerzen. Seit 25. 8. Zittern der Hände. Keine Krämpfe, keine Bewußtseinsstörungen.

Bei der Aufnahme ist Patient „steif wie ein Brett“. Er kann den Rumpf nicht bewegen, auch der Kopf ist in leicht opistotonischer Stellung fixiert, kann nicht gedreht werden, Patient ist nicht benommen, auffallende Rötung des Gesichts, ängstlicher Gesichtsausdruck. Bei dem Versuch, Arme und Beine zu bewegen, feinschlägiger Tremor der Arme und Hände, der rasch zunimmt. Auch Tremor der Zunge! Spricht nicht spontan, antwortet aber klar auf Fragen. Keine Schmerzen, die Sehnenreflexe sind beiderseits gesteigert. Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen. Kernig und Brudzinski negativ, Babinski negativ. Pupillenreaktion träge.

Intracutanreaktion mit Encephalitisrekonvaleszentenserum negativ.

2. 9. Zustand im wesentlichen unverändert, zeitweise Schluckschwierigkeiten. Starke Schweißausbrüche, aber nur auf der linken Gesichtshälfte!

Therapeutisch: 23 cem Rekonvaleszentenserum intramuskulär verabreicht, ferner $\frac{1}{4}$ mg Scopolamin. Zunächst keine Beeinflussung des Zustandes.

4. 9. Auf Narcofin ruhiger Schlaf ohne Tremor.

5. 9. Schlaf ruhig, im Wachsein aber starker Tremor. Schweißausbrüche, zunehmende Rigidity aller Extremitäten. Reflexe gesteigert. Patellarreflexe auch von der Tibiakante aus auslösbar. Lumbalpunktion ergibt keinen pathologischen Befund.

7. 9. Tremor geringer. Rigidity der Extremitäten nimmt zu. Sprache schlechter. Die Temperatur, die seit der Einlieferung eine Continua von 39° zeigte, sinkt ab. Augenhintergrund zeigt links eine Papillitis (Prof. Kraus).

11. 9. Patient steht fortgesetzt unter Scopolamin. Seit heute weniger steif, Sprache gebessert. Tremor nur noch bei Erregung.

17. 9. Weiter anhaltende Besserung. Arme und Beine können fast ohne Tremor bewegt werden.

16. 10. Kein Tremor mehr. Reflexe normal. Stimmung labil, gebraucht häßliche Ausdrücke. Augenhintergrund ergibt normalen Befund.

29. 10. Kann jetzt wieder normal gehen, auch psychisch kein abnormes Verhalten mehr. Wird entlassen.

Auch dieser Fall kann nach seinen Symptomen wohl nur als eine Encephalitis gedeutet werden. Bemerkenswert ist die vorübergehende Papillitis des linken N. optici. Der lang anhaltende Tremor, die Muskelrigidity, sowie das Verhalten der Reflexe ergänzen das Bild gut. Ob und inwieweit eine günstige Wirkung des Rekonvaleszentenserums bei diesem Patienten anzunehmen ist, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, immerhin ist der Fall trotz seines schweren Verlaufs verhältnismäßig rasch in Heilung übergegangen.

Fall 13. Marta K., 12 Jahre, aufgenommen am 18. 1. 1928. Patientin erkrankte 2 Tage vor der Aufnahme an „steifem Hals“, an den sich nach 2 Tagen eine Kieferklemme anschloß. Bei der Einlieferung fiel vor allem das maskenhafte Gesicht mit einem „Risus sardonicus“ auf, das ganz an das Bild eines Tetanus erinnerte. Die Untersuchung der Zähne, des Halses und der Wirbelsäule ergab keinen pathologischen Befund. Der Mund konnte etwa 1 cm weit geöffnet werden. Patientin kann sich nur schwer aus dem Liegen aufsetzen. Beim Gehen leichtes Abweichen nach rechts, stolpert dabei gelegentlich. Die Kopfbewegungen sind nach allen Richtungen hin frei, doch wird der Hals beim Aufrichten steif gehalten. Patientin weint viel, hat aber angeblich keine Schmerzen und gibt nur an, daß sie selbst nicht weiß, warum sie weinen muß.

Die Sensibilität ist nicht gestört. Die Reflexe sind normal. Kein Tremor.



Abb. 19.



Abb. 20.

Abb. 19 und 20. 31. 8. 1927 sehr starke Rigidität und Tremor.

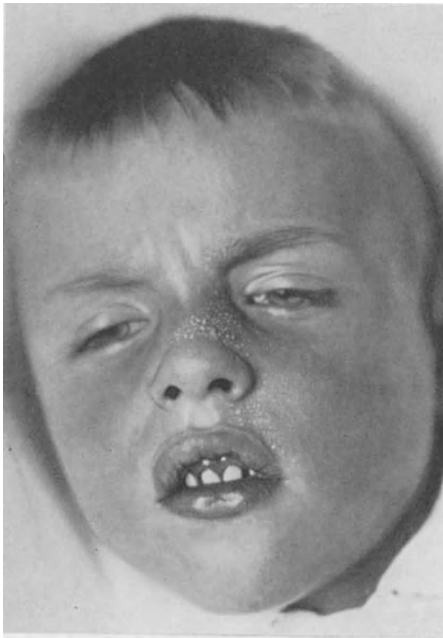


Abb. 21. Halbseitiges Schwitzen.



Abb. 22. 29. 10. 1927 Heilung und freie Beweglichkeit.

Abb. 19-22. Werner H., 7 Jahre. Encephalitis.

Am folgenden Tage wird der Versuch gemacht, die Kieferklemme im Chloräthylrausch zu lösen, doch ist dies auch in tiefer Narkose nicht möglich.

20. 1. Die Rigidity sämtlicher Rumpfmuskeln, sowie der Bauch- und Brustmuskulatur hat stark zugenommen. Die Extremitäten zeigen keinen Rigor. Pupillenreaktion rechts träger als links.

21. 1. Die Rigidity der Muskulatur hat weiter zugenommen, so daß das Gehen stark erschwert ist. Patient weicht dabei nach rechts ab. Lumbalpunktion ergibt: mäßig erhöhten Druck. Zellen 17:3. Sonst kein pathologischer Befund.

23. 1. Patientin kann sich nicht mehr aufrichten. Gehen ist nur mit Unterstützung möglich. Fußklonus! Reflexe links lebhafter als rechts. Augenhintergrund o. B.



Abb. 25.



Abb. 23.



Abb. 24.

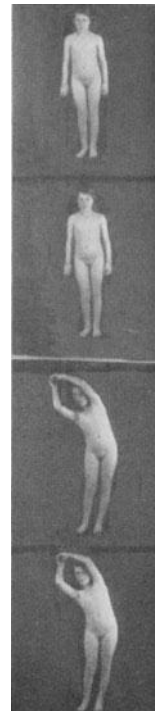


Abb. 26.

Abb. 23–25. Marta K., 12 Jahre. Encephalitis. 18. 1. 1928 starke Rigidity mit Trismus.
Abb. 26. 13. 3. 1928 freie Beweglichkeit und Heilung.

26. 1. Zustand immer noch wenig verändert. Links wird bei Berührung der Kniescheibe ein Patellarklonus ausgelöst. Pupillenreaktion rechts erheblich geringer als links. Mehrfach starke Schweißausbrüche, kein Fieber, auf 4 g Salicyl keinerlei Veränderungen, so daß eine rheumatische Affektion mit Sicherheit ausgeschlossen werden darf.

30. 1. Täglich $\frac{1}{4}$ mg Scopolamin.

31. 1. Besserung der Starre, so daß Patient wieder gehen kann. Fußklonus und geringer Patellarklonus links.

3. 2. Weitere Besserung, Mund kann jetzt weit geöffnet werden.

10. 2. Weitere Besserung bei fortlaufender Scopolaminmedikation.

13. 2. Kein Fußklonus mehr, Gang wird sicherer. Gesichtsausdruck nicht mehr so maskenhaft.

22. 2. Keinerlei Rigidität mehr, steht immer noch unter Scopolaminwirkung. Fußklonus links wieder +.

13. 3. Seit 10 Tagen ist Scopolamin abgesetzt. Zustand hat sich nicht mehr verändert, Patient wird geheilt entlassen.

Nachuntersuchung am 12. Februar 1929 ergibt eine völlige Heilung. Patientin, die vor ihrer Erkrankung in einem Waisenhaus war und jetzt wieder dort ist, soll aber noch immer stimmungs-labil sein. Die Intelligenz entspricht dem Alter.

Bei dieser Patientin stand im Vordergrund der klinischen Erscheinungen die Muskelrigidität, die zunächst mit einer Kieferklemme begann und dann weiter fortschritt. Die ursprüngliche Annahme eines Tetanus konnte durch den neurologischen Befund widerlegt werden. Auch die Annahme einer rheumatischen Erklärung ließ sich bei dem Mangel an Schmerzen, Fieber, der Unwirksamkeit hoher Salicylgaben und aus dem sonstigen Verhalten der Patientin nicht bestätigen. Wie stark die Rigidität bei dieser Erkrankung war, geht daraus hervor, daß es auch in Narkose nicht gelang, die Muskelstarre zu lösen. So blieb per exclusionem nur die Diagnose einer sporadischen Encephalitis, die auch durch die Veränderungen im Charakter ihre Bestätigung fand. Wie schwer in solchen Fällen die Differentialdiagnose gegen Tetanus ist, zeigt uns der letzte Fall unserer Beobachtung.

Fall 14. Rudolf Sch., 10 Jahre, aufgenommen am 17. 8. 1928. Patient erkrankte 4 Tage vor Einlieferung in die Klinik aus voller Gesundheit heraus mit Erbrechen, Kopfschmerzen und Kieferklemme. 2 Tage später tonisch-klonische Krämpfe. Irgendein Trauma konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der Einlieferung bot Patient zunächst das Bild eines Tetanus mit Trismus. Steifheit der Wirbelsäule, der unteren Extremitäten und Kahnbauch. Die Sehnenreflexe waren gesteigert, es bestand Fußklonus. Babinski +, Oppenheim ++, Bauchdeckenreflexe fehlten. Die Lidspalten waren beiderseitig eng. Es bestand eine Anisokorie und sehr träge Lichtreaktion. Zeitweise, so z. B. schon bei der Annäherung an das Bett traten tonisch-klonische Krämpfe auf und zwar besonders in den Beinen.

Die Lumbalpunktion ergab einen völlig normalen Befund.

Das klinische Bild erinnerte so stark an Tetanus, daß der Aufnahmearzt 100 Einheiten Tetanusantitoxin intralumbal verabreichte. Patient erhielt weiter Narcophin, sowie Chloralhydrat und Magnesiumsulfat.

20. 8. Der Mund kann heute etwas weiter geöffnet werden. Die Krämpfe treten seltener auf, Babinski beiderseits ++.

22. 8. Weitere Besserung, auch die Augen, die bisher krampfhaft geschlossen wurden, können jetzt geöffnet werden.

28. 8. Die Rigidität ist weitgehend verschwunden. Fußklonus ++, Babinski ++, es besteht immer noch ein mittelstarker Trismus. Die linke Pupille ist größer als die rechte! Die Lichtreaktion links erheblich träger als rechts.

4. 9. Entrundung der linken Pupille.

6. 9. Auch die rechte Pupille ist jetzt stark entrundet.

10. 9. Pupille rechts nicht mehr entrundet, reagiert prompt. Allgemeinzustand gebessert.

18. 9. Fußklonus links, die linke Lidspalte ist wieder etwas enger als die rechte.

27. 9. Jetzt freie Beweglichkeit, kein Fußklonus mehr, gesteigerte Patellarreflexe. Rechte Pupille noch immer entrundet.

6. 10. Wird in unverändertem Zustand entlassen.

Bei diesem Patienten war die Differentialdiagnose gegen Tetanus besonders schwierig, obwohl keinerlei Trauma, das in Beziehung zu dem Tetanus hätte gesetzt werden können, nachgewiesen werden konnte. Auch hier hat der weitere Verlauf und vor allem der neurologische Befund die Diagnose einer Encephalitis gesichert.

Nach Abschluß meiner Arbeit kam ein weiterer Fall am 19. 3. 1929 zur Aufnahme.

Fall 15. Hans H., 4 Jahre. Bis zu 1½ Jahren völlig gesund. Damals plötzlich erkrankt, keine Krämpfe, war aber eigentümlich steif und hat 3 Wochen lang andauernd geschlafen.

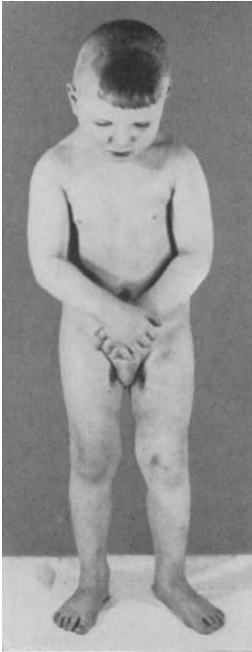


Abb. 27.



Abb. 28.



Abb. 29.

Abb. 27–29. Hans H., 4 Jahre. Postencephalitis 2½ Jahre nach der Erkrankung.

Bei der Aufnahme typischer Parkinsonismus mit Anteropulsion, fällt viel hin. Strabismus convergens. Starker Fettansatz über den ganzen Körper verteilt. Steht in vornübergebeugter Haltung. Patellarreflexe sehr lebhaft. Fußklonus auslösbar beiderseits. Geistige Entwicklung entspricht dem Alter, nur die Sprache ist undeutlich. Liquor o. B.

Im weiteren Verlauf erkrankte Patient an Masern und Scharlach. In dieser Zeit nahmen die encephalitischen Erscheinungen erheblich zu. Im Vordergrund stand der starke Tremor, vorübergehend auch ein ausgesprochener lethargischer Zustand, sowie verstärkte Spasmen. Patient konnte infolgedessen nicht mehr sitzen noch stehen, auch noch wochenlang, nachdem die infektiösen Krankheiten abgeklungen waren. Im Gegensatz zu dem schlechten körperlichen Zustand bestand eine sehr starke Euphorie. Auf Skopolamin ließen sich die Spasmen und der Tremor sehr gut beeinflussen.

Wir haben offenbar hier ein Rezidiv der Encephalitis im Anschluß an Masern und Scharlach bei einem Patienten, der sich bereits im Stadium der chronischen Encephalitis befand und dessen erste Erkrankung 2½ Jahre zurücklag!

Einen weiteren Fall einer sporadischen Encephalitis verdanke ich Rominger (Kiel) (briefliche Mitteilung). Es handelt sich um ein zweijähriges Kind, das im Mai 1928 aus voller Gesundheit erkrankte. Der Krankheitsverlauf war folgender:

Am 15. 5. Leibschmerzen, die bis 18. 5. anhielten. Vom 20. bis 23. 5. Wurmkur, bei der Askariden abgingen. Seit dem 18. 5. bekam das Kind, das vorher sprechen und gehen konnte, plötzlich ataktischen Gang mit starkem Taumeln. Wesensveränderung, teilnahmslos, zeitweise sehr unruhig — besonders nachts, maskenhaft starres Gesicht. Gleichzeitig soll das rechte Auge in seiner Bewegungsfähigkeit gehemmt und der rechte Mundwinkel etwas verzogen gewesen sein. Angedeutete Schlafverschiebung: Das Kind schlief plötzlich nachmittags, was früher nie geschah und war dagegen nachts häufig unruhig. Speichelfluß, Schwäche des rechten Armes und Beines.

Aufnahme am 30. 5. Unbewegliches, schlaffes Gesicht, dauernd offenstehender Mund, Ptyalismus. Patellarreflexe sind nur sehr schwach auszulösen, Bauchdeckenreflexe fehlen, Achilles +, Babinski angedeutet. Radiusperiostreflex +, Tricepsreflex sehr unsicher. Schmerz- und Berührungssensibilität vorhanden. Hypotonie der Muskulatur. Schluckt die Nahrung kaum, kann bei der Aufnahme etwa 3 Schritte taumeln, fällt dann aber um. Schläft meist im Sitzen, lehnt dabei nach links. Ataxie im Sitzen, Gehen und bei allen Bewegungen der Extremitäten und des Kopfes. Starke Unruhe, schläft kaum. Keine Augenmuskellähmung.

Verlauf: Gehen am 3. Behandlungstage schon unmöglich, vom 5. Behandlungstage an sind die Patellarreflexe erloschen. Vom 6. Behandlungstage an plötzlich auftretende Abducensparese, Ptosis und positiver Gräfe. Conjunctival und Cornealreflexe (0). In den letzten Tagen Besserung der Ptosis und des Gräfeschen Symptoms. Wiederkehr der Corneal- und Conjunctivalreflexe bei andauernder Abducenslähmung. Gesicht ist weniger schlaff, die Speisen werden besser genommen. Die Ataxie hält unverändert an. Nur das Stehen, das vorübergehend aufgehoben war, stellt sich wieder ein. Pupillenreflexe dauernd erhalten. Augenhintergrund dauernd normal. Keine Stauungspapille, keine Neuritis.

Bulbärsymptome: Abducens- und Facialisparese. Hypoglossusparese (zeitweise Anfälle von Cyanose durch Zurückfallen der Zunge im Liegen). Ptyalismus. Vierhügelregion anscheinend intakt, da Pupillenreaktion normal.

Pyramidenbahn: Patellarreflexe vorübergehend fehlend. Achillesreflex vorübergehend fehlend. Babinski dauernd angedeutet. Tricepsreflex fehlt dauernd. Bauchdeckenreflex fehlt dauernd. Radiusperiostreflex dauernd vorhanden.

Sensibilität scheint intakt (Schmerz und Berührung erhalten) Ataxie dauernd vorhanden, vorübergehend schlimmer, Gehen seit der Aufnahme unmöglich. Falltendenz nach links. Keine Entartungsreaktion. Sprechen in den letzten Tagen wieder angedeutet (Papa, Mama), fehlte in der ersten Behandlungszeit völlig.

Lumbalpunktion: Dauernd klarer Liquor, normaler Druck und Zellenzahl. Kein Pandy, Goldsol o. B., Zucker anfangs leicht erhöht, 81 mg/o.

Betrachtet man zusammenfassend die hier beschriebenen Fälle von sporadischer Encephalitis, so fällt die Verschiedenheit des klinischen Bildes auf. Nur wenige Fälle, z. B. 9, 10, 11 zeigten einen Befund, wie er in jeder Hinsicht dem Bild der epidemischen Encephalitis entspricht. Die Fälle 1, 2, 3 die unter dem uncharakteristischen Bild der „Intoxikation“ verliefen, konnten erst durch den Sektionsbefund als Encephalitis geklärt werden. Aber auch die übrigen Fälle zeigten Befunde, die letzten Endes nur mit einer Encephalitis in Zusammenhang gebracht werden konnten. Bei ihnen standen zum Teil der Tremor und die Rigidität im Vordergrund, stets aber waren die neurologischen Merkmale der Encephalitis nachzuweisen und nur mit ihrer Hilfe gelang es, in den Fällen schwerster Rigidität die Differentialdiagnose gegenüber dem Tetanus zu

ziehen. Ob es sich bei diesen Fällen um einen mit der epidemischen Encephalitis verwandten Krankheitszustand, oder ob es sich hier um eine durch einen andersartigen Erreger ausgelöste Encephalitis handelt, läßt sich bei dem Mangel an Sektionsbefunden nicht entscheiden. Nur in den 6 schon erwähnten Fällen (Fall 1, 2, 3 sowie Fall 9, 10, 11) ist die Annahme einer der epidemischen Encephalitis entsprechenden sporadischen Encephalitis gesichert.

Von besonderer Bedeutung ist vor allem das sporadische Auftreten, das auch jetzt noch zu beobachten ist. Für die Frage der parainfektösen Encephalitiden einschließlich der Vaccinationsencephalitis dürfte diese Feststellung von besonderem Werte sein.

Differentialdiagnose. Für die Abgrenzung der sporadischen Encephalitis gegenüber anderen Krankheitsbildern gelten dieselben Voraussetzungen, wie für die epidemische Encephalitis. Aus diesem Grunde soll hier die Differentialdiagnose von gemeinsamen Gesichtspunkten aus besprochen werden. Es sind dies vor allem die Poliomyelitis, die Meningitis, der Tetanus und der Hirntumor, die gelegentlich differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen. Auch das Bild der Intoxikation läßt, wie wir schon erwähnt haben, vielfach die Encephalitis als Ursache nur schwer erkennen. Die Differentialdiagnose ist besonders schwierig bei den Fällen von sporadischer Encephalitis.

Bei der choreatiformen Encephalitis stößt die Abgrenzung gegenüber der Chorea minor besonders dann auf Schwierigkeiten, wenn es sich um einen bulbären Typus handelt. Das Auftreten von Herzgeräuschen erleichtert dann natürlich die Diagnose, auch kann gelegentlich das Sistieren der Muskelunruhe während des Schlafes die Diagnose der Chorea klären. Die Anamnese, die rheumatische Erkrankungen enthält, läßt den Charakter der Erkrankung erkennen. Andererseits weist vielfach der weitere klinische Verlauf mit den für die Encephalitis charakteristischen Symptomen auf den richtigen Weg hin.

Die Differentialdiagnose gegen Meningitis ergibt sich aus dem Liquorbefund. Bei den nicht eitrigen Meningitiden, vor allem bei der Meningitis tuberculosa kann aber die Diagnose manchmal recht erschwert sein, namentlich, wenn die Erkrankung akut und mit schweren Aufregungszuständen anfängt. Wir konnten 2 Fälle beobachten, bei denen zunächst eine Encephalitis angenommen wurde und erst der weitere Verlauf die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis ergab.

Fall 1. Ingeborg B., 5½ Monate, aufgenommen am 9. I. 1928. Patientin war bis vor 3 Tagen völlig gesund, schlief dann fast die ganze Zeit und konnte nur mit Mühe erweckt werden. Am Tage der Aufnahme zeigte das Kind einen Trismus, sowie Schielstellung der Augen. Kein Erbrechen! Da die Lumbalpunktion, die außerhalb vorgenommen wurde, blutig verlief, konnte der Liquor diagnostisch nicht verwertet werden.

Patientin lag bei der Einlieferung in leicht opistotonischer Haltung, Nackensteifigkeit war nur angedeutet. Bauchdeckenreflexe fehlten, Sehnenreflexe beiderseits herabgesetzt. Leichte Facialisparese links. Die Pupillen waren beiderseits maximal erweitert und entrundet, reagierten nicht auf Licht. Spontannystagmus nach links.

Die Tuberkulinreaktion war 1:1000 i. c. stark +. Die Röntgenuntersuchung der Lunge ergab eine typische Miliartuberkulose. Patientin starb schon am 4. Tage nach der Einlieferung unter schweren Krampfanfällen. Im Liquor Tuberkelbacillen +.

Der andere Fall verlief noch uncharakteristischer und mußte zweifellos eher zu der Diagnose einer Encephalitis als zu der einer Meningitis führen. Hier brachte dann auch die Sektion eine Erklärung für das eigenartige Verhalten des Patienten. Es ergab sich nämlich eine Meningoencephalitis tuberculosa.

Fall 2. Heinz T., 4 Jahre, aufgenommen am 27. 10. 1927. Patient lag im Januar 1927 mit einer epituberkulösen Infiltration in der Klinik. Wurde gebessert im Februar 1927 entlassen, ist inzwischen stets gesund gewesen. 14 Tage vor der Aufnahme wurde er wegen Cystitis behandelt, die aber nach wenigen Tagen wieder abgeklungen sein soll. Am Abend vor der Aufnahme klagte der Patient über Kopfschmerzen und anfallsweises Erbrechen. Keine Krämpfe. Wenige Stunden vor der Aufnahme geriet Patient in Aufregungszustände, die sich im Lauf des Tages steigerten und so stark waren, daß der einweisende Arzt ihn wegen Tobsuchtsanfällen der Klinik überwies. Bei der Aufnahme bot das Kind einen merkwürdigen Anblick. Sobald man den Versuch machte, sich ihm zu nähern, wird das Kind unerwartet heftig und abweisend. Dabei grimassiert es und macht choreatiforme Bewegungen. Die Gemütsbewegung steigert sich zu schweren Wutausbrüchen, wobei das Kind beißt und spuckt. Im ersten Augenblick denkt man an eine Lyssa, doch ist das Kind nach Angaben der Eltern nicht von einem Hunde gebissen worden. Läßt man den Patienten in Ruhe, so verfällt er in einen somnolenten Zustand. Er ist während des Anfalls nicht orientiert, erkennt seine Eltern nicht. Man hat den Eindruck, daß das Kind bei den Aufregungszuständen Hallucinationen hat. Die Augen sind weit aufgerissen, die Pupillen maximal erweitert, reagieren nicht auf Licht. Das Gesicht zeigt den Ausdruck höchster Angst. Keinerlei Nackensteifigkeit, die Sehnenreflexe sind gesteigert.

Lumbalpunktion ergibt keinen erhöhten Druck. Pandy ++, Zucker +(!). Starke Zellvermehrung (1000:3).

Am folgenden Tage schläft Patient, gibt aber, wenn er geweckt wird, klare Antworten. Geringe Nackensteifigkeit, kein Erbrechen. In den folgenden Tagen nimmt die Unruhe zu. Im Lumbalpunktat Spinnwebserinnel. Nach 3 Tagen akuter Verfall und Exitus letalis unter Atemlähmung.

Die Sektion des Gehirns ergab einen unerwarteten und meines Wissens noch nicht beschriebenen Befund (Obducent: Dr. Schlesing, mikroskopische Untersuchung des Gehirns Dr. Böhne, pathologisch-anatomisches Institut, Düsseldorf). An der Basis des

Gehirns stellenweise nicht mehr ganz frische entzündliche Reaktionen in Form von dichten Ansammlungen von Lymphocyten an der Wand der Venen, spärlicher in der Adventitia der Arterien. Im Subarachnoidealraum große Mengen nekrotischer Zellen mit Kerntrümmern. An anderen Stellen starke Infiltration der Meningen mit polymorphkernigen Leukocyten, spärlich untermischt mit kleinen Lymphocyten. Im Lumen der Gefäße sehr zahlreiche Leukocyten in Randstellung, teilweise in Permigration begriffen in der Gefäßwand oder im perivascularären Lymphraum. In der Gehirnsubstanz selbst unter der Rinde **A n s a m m l u n g e n** polymorphkerniger Leukocyten im Gewebe. In der Nähe



Abb. 30.



Abb. 31.

Abb. 30. 27. 10. 1927 schwerste Aufregungszustände.
Abb. 31. 28. 10. 1927 tiefe Benommenheit und typischer Befund einer Meningitis tuberculosa.

Abb. 30 und 31. Heinz T., 4 Jahre. Meningoencephalitis tuberculosa.

finden sich sehr starke Leukocytenansammlungen im perivascularären Lymphraum der intracerebralen arteriellen Gefäße. Die Leukocytenansammlungen lassen sich auch im tiefen Mark und in den Stammganglien in der Umgebung der größeren Venen nachweisen. An der Gehirns substanz sind reaktive Erscheinungen nicht zu erkennen. Die mikroskopischen Veränderungen an der Konvexität des Großhirns sind wesentlich verschieden. Hier Bildung von typischen Epitheloidzell-tuberkeln mit Riesenzellen, stellenweise mit zentraler Verkäsung. Daneben progressive Vorgänge am Mesenchym mit Bildung von Makrophagen und sehr dichten Lymphocytenanhäufungen. An manchen Stellen Immigrationen lymphocytenartiger Zellen durch die Arterienmedia mit Bildung subendothelialer Intimakissen.

In den Furchen deutliche exsudative Vorgänge mit Leukocyten und Fibrin im Subarachnoidealraum.

An den intracerebralen Gefäßen spärliche ältere Epitheloidriesenzellentuberkel, zumeist konglomeriert, mit starker Verkäsung.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Encephalo-Meningitis tuberculosa.

Auch die Abgrenzung gegenüber Tumor cerebri stößt häufig auf erhebliche Schwierigkeiten, namentlich, wenn es sich um Fälle handelt, die Kleinhirnsymptome zeigen. Aus unserem Material seien 3 Fälle kurz erwähnt.

Fall 1. Hanna F., 7 Jahre, aufgenommen 13. 8. 1927. Patientin leidet seit 6 Wochen an Kopfschmerzen, die zum Teil anfallsweise auftreten und dann mit Erbrechen einhergehen. Nach dem Erbrechen ist das Kind beschwerdefrei. Da kein pathologischer Befund vorhanden ist, wird Patient als Migräne behandelt. Seit etwa 14 Tagen trat Doppelsehen auf. Eine Untersuchung kurz vor der Aufnahme ergab beginnende Stauungspapille und Parese des linken M. obliqu. sub., ferner Fehlen der Patellarreflexe und vorübergehende Nackensteifigkeit.

Bei der Aufnahme in die Klinik wurde dieser Befund bestätigt. Es bestanden keine Hirndrucksymptome. Pupillen reagierten prompt. Geringer Strabismus convergens links, keine Ataxie, Muskelgefühl intakt, kein Intensionstremor. Die Augenuntersuchung (Herr Professor Kraus) ergab eine ausgesprochene Papillitis „rein entzündlicher Natur, keine Stauung“, ferner keine Augenmuskelerkrankung. Der Befund spricht nach Angabe der Augenklinik für Encephalitis und gegen Tumor.

In der Klinik zunächst weder Kopfschmerzen noch Erbrechen. Die Lumbalpunktion ergibt außer erhöhtem Druck keinen pathologischen Befund, nach der Lumbalpunktion beide Patellarreflexe schwach +, Oppenheim +. Die neurologische Untersuchung ergab normale Sensibilität und Tiefensensibilität. Wärme-, Kälteempfindung und Schmerzleitung normal. Geruch und Geschmack normal. Oppenheim rechts +, die übrigen Reflexe normal, aber schwer auslösbar. Das Kind ist sehr stimmungslabil. Es zeigt auch Charakterveränderungen, so beauftragt es z. B. andere Kinder, hinter dem Rücken der Schwester das Abendessen aus dem Fenster zu werfen.

Patientin wird nach 14tägiger Beobachtung mit der Diagnose Encephalitis entlassen. Im weiteren Verlauf, den wir leider nicht beobachten konnten, nahmen aber die cerebralen Erscheinungen wieder zu, so daß der Verdacht auf Tumor erneut gestellt wurde. Die Operation bestätigte die Diagnose.

Der zweite Fall unserer Beobachtungsreihe sprach noch mehr für die Diagnose einer Encephalitis. Sie wurde geklärt durch eine Röntgenaufnahme des Schädels, die einen Hypophysentumor ergab.

Fall 2. Helmut K., 5 Jahre, aufgenommen 5. 12. 1927. Seit 2 Jahren leidet Patient an Erbrechen, das periodisch auftritt. Seit 1 Jahr hat er das Laufen verlernt, erholte sich aber wieder etwas, so daß er an der Hand laufen kann. In den letzten 8 Tagen trat das Erbrechen gehäuft auf, Patient war dabei bewußtlos.

Bei der Aufnahme fällt die starke Atrophie der Muskulatur und der Extremitäten auf. Namentlich die unteren Extremitäten zeigen eine starke Hypotonie. Hebt man das Kind hoch, so ist die Beinhaltung spastisch. Beim Gehen an der Hand besteht eine erhebliche

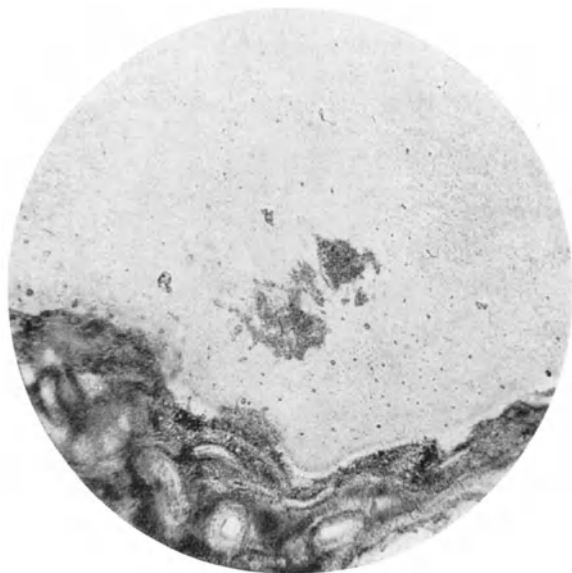


Abb. 32. Rundliche Ansammlungen polymorphkerniger Leukocyten in der Hirnsubstanz unter der Pia. Nissl. 1:15.

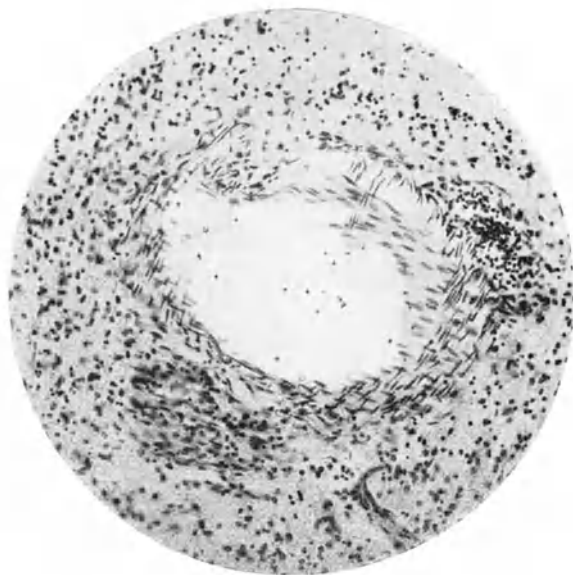


Abb. 33. Große Mengen polymorphkerniger Leukocyten im perivaskulären Lymphraum einer mittelgroßen Arterie der Stammganglien. Nähe des vorher abgebildeten Infiltrats 1:100.

Ataxie, namentlich rechts. Bei allen Bewegungen zeigt das Kind einen grobschlägigen Tremor der Extremitäten. Die Zunge wird ohne Tremor vorgestreckt. Pupillen reagieren normal. Patellarreflexe gesteigert, auch von der Tibiakante auslösbar. Achillessehnen-

reflexe gesteigert, rechts sogar Fußklonus. Oppenheim und Babinski +. Die Sprache ist spastisch, die einzelnen Worte kommen stoßweise und abgehackt heraus. Der Augenhintergrund zeigt verschwommene Papillen. Die Prüfung des Gleichgewichtsapparates ergab eine normale Erregbarkeit. Tuberkulin- und Wassermann-Reaktion —. Lumbalpunktion ergab erhöhten Druck, sonst normalen Befund.

Die Röntgenuntersuchung zeigt einen walnußgroßen, wabigen, kalkhaltigen Tumor in der Sella turcica. Es wurde eine Röntgentiefenbestrahlung vorgenommen.

Die Nachuntersuchung am 4. 2. 1929 ergab eine wesentliche Besserung. Es bestand kein Tremor mehr. Patient konnte zeitweise allein gehen.

Der chronische Verlauf dieser Erkrankung sowie der neurologische Befund ließen die Annahme einer Encephalitis zunächst zu, doch brachte, wie schon erwähnt, die Röntgenuntersuchung die Diagnose eines Tumors.

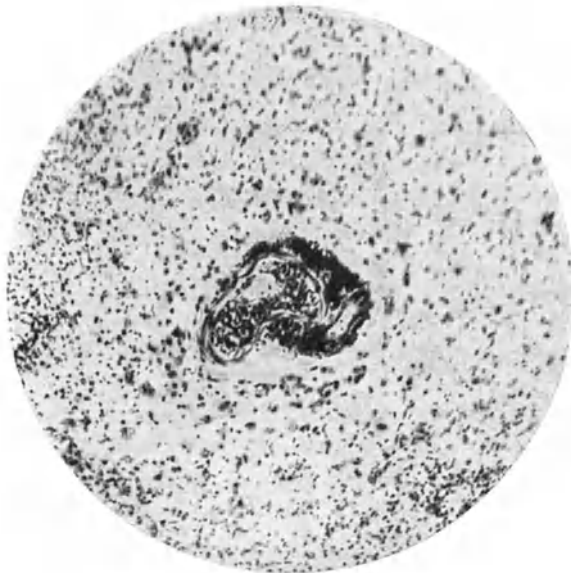


Abb. 34. Polymorphkernige Leukocyten im Lymphraum eines in der Tiefe der Stammganglien gelegenen größeren Gefäßes. 1:100.

Abb. 32–34. Heinz T., 11 Jahre. Meningoencephalitis tuberculosa.

Auch die diffuse Gliomatose kann natürlich, namentlich im Anfangsstadium zu der Annahme einer Encephalitis führen. Dies wird besonders bei Säuglingen der Fall sein.

Fall 3. Paul C., 3 Monate, aufgenommen 12. 7. 1927. Patient erkrankte aus voller Gesundheit an tonischen Krämpfen. Gleichzeitig schwere Atemstörungen, kein Fieber, kein Erbrechen. Die Lumbalpunktion ergab keinen pathologischen Befund. Das Nervensystem zeigte ebenfalls einen dem Alter entsprechenden Befund. Der Augenhintergrund zeigte eine postneuritische Atrophie, namentlich links. Es wurde zunächst an die Möglichkeit einer Geburtsschädigung gedacht und Patient nach 10 Tagen wieder nach Hause entlassen.

Wiederaufnahme am 6. 8. 1927. Die Pupillen sind ungleich. Es besteht ein Strabismus convergens, zeitweise ein horizontaler Nystagmus. Facialis links paretisch. Die Reflexe sind von normaler Stärke, die Bauchdeckenreflexe fehlen. Die Augenerscheinungen gehen nach 8 Tagen zurück und zwar sowohl der Strabismus wie der Nystagmus. Patient lacht und fixiert Gegenstände. Die Lumbalpunktion ergab keinen besonderen Befund. Im

Abstand von mehreren Tagen tonisch-klonische Krämpfanfälle der Extremitäten und gelegentlich auch des Zwerchfells. Im weiteren Verlauf nehmen die Krämpfe zu. Es tritt eine Lähmung des linken Armes und Beines ein. Am 9. 2. 1928 Exitus letalis.

Die Sektion ergab eine diffuse Gliomatose.

Endlich sind noch Fälle von Hirnblutungen bei älteren Kindern zu erwähnen, die ein encephalitisches Bild vortäuschen können.

Fall 4. Adam H., 11 Jahre, aufgenommen am 29. 9. 1928. Vor 14 Tagen Erbrechen, seit dieser Zeit schlechte Laune. In der Nacht vor der Aufnahme plötzlich Erbrechen und Benommenheit, kein Fieber, wird wegen Meningitisverdacht eingeliefert.

Bei der Aufnahme ist der Patient leicht benommen und zeigt eine starke Unruhe und Krampfneigung, geringe Nackensteifigkeit, es besteht ein starker Trismus, ferner Dauerbabinski bds., Patellarreflexe. Auswärtsschielen (Lähmung des rechten M. Obl. int.). Rechts besteht eine Mydriasis, links eine Miosis. Die Pupillen reagieren nicht auf Lichteinfall. Die Lumbalpunktion ergibt keinen pathologischen Befund. Die Benommenheit nimmt in den nächsten Tagen stark zu. Am 4. Tage exitus letalis.

Die Sektion ergab einen Embolus in der A. cerebri posterior mit ausgedehnter Erweichung des Hemisphärenmarks und sekundärer Blutung, ferner eine Endocarditis ulcerosa.

Der akute Verlauf sprach gegen einen Hirntumor, der normale Liquorbefund gegen eine Meningitis, so daß die per exclusionem gestellte Diagnose einer Encephalitis eine gewisse Wahrscheinlichkeit besaß.

Endlich soll noch differentialdiagnostisch Typhus sowie Lues erwähnt werden, deren Klärung aber durch den weiteren klinischen Verlauf und durch die Serumreaktionen keine größeren Schwierigkeiten machen wird.

V. Die parainfektösen Encephalitiden.

Nach dem Abklingen der epidemischen Encephalitis waren es vor allem die parainfektösen Encephalitiden, die in besonderem Maße die Aufmerksamkeit der Kinderärzte erregten. Es handelt sich dabei um Encephalitisfälle, die klinisch eine mehr oder weniger große Ähnlichkeit mit dem Bilde der epidemischen Encephalitis zeigten und die im Verlauf bzw. Anschluß an eine Reihe von Infektionskrankheiten entstanden. Auf der Naturforscherversammlung in Düsseldorf 1926 berichtete als erster Lust über 4 Fälle von paramorbillöser Encephalitis, die alle verhältnismäßig leicht verliefen. Schon in der Diskussion zu diesem Vortrage wurden auch von anderer Seite (Schick, Redlich) ähnliche Fälle mitgeteilt. Mosse berichtete in demselben Jahre über 2 Fälle von akuter Gehirndegeneration nach Masern, deren Sektionsbericht er mitteilte. Es handelte sich dabei um 2 Kinder, bei denen nach kurzem fieberfreien Intervall im Anschluß an Masern Benommenheit auftrat.

Fall 1. 5 $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen, am 6. Tage nach der Erkrankung benommen, Erbrechen, Nahrungsverweigerung und Streckkrämpfe. Keine Pupillenreaktion, Lumbaldruck erhöht, Pandy +, Zucker +.

Die Sektion ergab bei diesem Fall ein starkes Gehirnödem, viel feintropfiges Lipoid in den Zellen der Gefäßscheiden, bzw. im perinucleären Glioplasma.

Der andere Fall betraf einen 5 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben, der sich im Verlaufe eines Keuch Hustens mit Masern infizierte. Am 7. Tage der Masernerkrankung, die nicht besonders schwer verlief, zeigten sich psychotische Störungen, zu denen Störungen der Blase und des Mastdarmes kamen. Nach 4 weiteren Tagen wieder Fieberanstieg, Benommenheit und Exitus letalis.

Sektion (Prof. Creutzfeld) ergab einen rein degenerativen Prozeß, am stärksten im Mark der Großhirnrinde. An diesem Befund ändert auch die an einem einzigen Gefäß festgestellte leichte Lymphzelleninfiltration nichts. Das histologische Bild erinnert an die Encephalitis neonatorum interstitialis (Virchow). Herdförmige Verfettung der Pyramidenzellen und Fettspeicherung in der Glia, sowie den zugehörigen Rindengefäßen, ferner Auftreten von Stäbchenzellen. Die von Spatz und Neubürger gefundenen Veränderungen im Peritussisgehirn fehlten.

Die 4 von Lust mitgeteilten Fälle betrafen Kinder im Alter von 2—8 Jahren, die alle nur leichte bis mittelschwere Masern hatten. Sie erkrankten mit einer Ausnahme (Fall 3) zwischen dem 5. und 8. Tage nach Auftreten des Exanthems unter encephalitischen Erscheinungen, die zum Teil einen schweren Eindruck machten, aber günstig verliefen.

Fall 1. 8 $\frac{1}{2}$ jähriger Junge, am 5. Tage nach leichten Masern Fieber, Bewußtlosigkeit, tonische Krämpfe, dann abnorme Schlagsucht und mehrtägiger manischer Erregungszustand.

Fall 2. 7 $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen, am 7. Tage Sopor, Nystagmus, Schlucklähmung und linke Facialisparese. Nach einigen Tagen Lähmung nach Art der Poliomyelitis in beiden Armen und im linken Unterschenkel. Geringe Liquorveränderungen.

Fall 3. 2jähriges Mädchen, plötzliche Erkrankung mit Krämpfen und nachfolgender Hemiplegie. Am 4. Krankheitstag Masern.

Fall 4. 6jähriger Junge, am 8. Tage nach dem Masernexanthem lethargischer Zustand, der 3 Wochen dauert. Später stundenlange Schlagsucht und Charakterveränderungen.

Bemerkenswerterweise traten die cerebralen Erscheinungen beim Fall 3. schon im Prodromalstadium der Masern auf. Schick erwähnte in der Diskussion zu diesem Vortrage 4 Fälle von Masernencephalitis, die mit verschiedenen klinischen Bildern einhergingen. Nur einer seiner Fälle heilte aus, allerdings mit Charakterveränderungen, die 3 übrigen starben.

Die Obduktion ergab in einem Falle eine hämorrhagische Encephalitis.

Brock beschreibt ebenfalls 1926 zwei Fälle von Masernencephalitis, von denen der eine trotz seines schweren Krankheitsbildes völlig ausheilte, während der andere ad exitum kam und einen sehr beachtenswerten Sektionsbefund ergab.

Fall 1 (Fall 9). 6jähriger Junge, 5 Tage nach der Masernerkrankung Somnolenz, Nackensteifigkeit, Temperatur 39°, Hyperästhesie, Patellarreflexe ++, Babinski links +, zuweilen choreatiforme Unruhe, Rigidität der Muskulatur. Tonischer Krampf der Armmuskulatur, Liquor klar, 120 Zellen, Pandy +. Die Somnolenz geht im weiteren Verlauf in einen Sopor über. Papillitis. Nach 2 Monaten kann Patient annähernd geheilt entlassen werden.

Fall 2 (Fall 10). 6jähriges Mädchen, 4 Tage nach Masernerkrankung benommen, wird soporös, keine Nackensteifigkeit, Haut- und Sehnenreflexe nicht auslösbar. Lichtreaktionen der Pupillen schwach. Gelegentlich klonische Zuckungen der Extremitäten, Liquor klar, Druck 290 mm, 170 Zellen, Pandy +—. Der schwere Sopor hält bis zum Tode nach 23 Tagen an. Vom 13. Krankheitstag an ist der Liquor wieder normal.

Die Sektion ergab: Meningen zart und glatt, ziemlich feucht. Im Gehirn mikroskopisch größere, dünnwandige, mit roten Blutkörperchen hochgradig gefüllte Gefäße. In deren Umgebung annähernd kreisförmige Aufhellung des Gehirngewebes. Die Gliazellen sind hier in große protoplasmareiche Elemente verwandelt, die zum Teil das Aussehen von Schaumzellen haben, zum Teil ein homogenes dünnflüssiges Protoplasma besitzen. Innerhalb dieser Herde

und die Markscheiden völlig zerfallen. Fehlen von Leukocyten, Lymphocyten sind Plasmazellenanhäufungen (Prof. Siegmund).

Der Fall wird als akute herdförmige Encephalitis periaxialis bezeichnet und darauf hingewiesen, daß er sich pathologisch-anatomisch völlig von dem Bilde der Encephalitis epidemica unterscheidet.

Diese für die Frage der parainfektösen Encephalitis wichtige Feststellung, daß nämlich pathologisch-anatomisch keinerlei Beziehungen zur Encephalitis epidemica bestehen, wird auch von anderer Seite bestätigt, obwohl das Bild nicht ganz den schon mitgeteilten Sektionsbefunden entspricht. So beschreibt z. B. Stern ein 7jähriges Kind, das 12 Tage nach Beginn der Masern mit encephalitischen Erscheinungen erkrankte und nach weiteren 7 Tagen starb. Histologisch fand sich eine diffuse, außerordentlich schwere Entzündung, sowohl in der Rinde, als auch in den basalen Ganglien. Es fanden sich hier auch perivaskuläre Infiltrate, die denen der Encephalitis ähnelten, doch schon in Erweichungsherde übergangen. Der Befund gegenüber der epidemischen Encephalitis unterschied sich hier durch eine stärkere Entzündung und eine andere und viel diffusere Lokalisation.

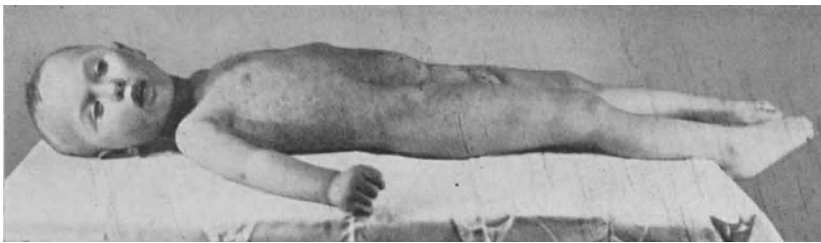


Abb. 35. Gerhard G., 2 Jahre. Masernencephalitis am 3. Tag nach Ausbruch des Exanthems.

Auch Reimold, der über 2 Fälle von Masernencephalitis berichtet, gibt bei dem Sektionsbefund eines 6jährigen Jungen einen Bericht, der bis zu einem gewissen Grade dem von Stern mitgeteilten histologischen Bilde entspricht. Er fand starken Blutreichtum und Ödem des Gehirns mit hämorrhagischen Herden. Histologisch: Gefäße stark gefüllt, die perivaskulären Lymphscheiden erweitert und von einem Wall von kleinen lymphocytenartigen Rundzellen angefüllt. Die Gefäßwände der kleinen Gefäße zeigen lebhaft Zellproliferation. Neben den erweiterten und blutgefüllten Gefäßen sieht man bei stärkerer Vergrößerung einen halbringförmigen Blutungsherd. Darunter einen Haufen dunklerer Zellen, der aus Lymphocyten und Leukocyten besteht.

Die wenigen uns bekannten Sektionsbefunde bei der Masernencephalitis zeigen demnach recht erhebliche Verschiedenheiten (Mosse, Stern, Reimold). Sie sind völlig anders als bei der epidemischen Encephalitis. Ebenso verschieden ist auch das klinische Bild der Masernencephalitis. Neben den schon beschriebenen Fällen ist noch besonders eine Beobachtung von Redlich zu erwähnen, der bei einem vierjährigen Kinde vor Erlassen des Masernexanthems meningeale Symptome, Myoklonie, Schlafsucht und vor allem eine zentrale Amaurose beobachten konnte. Nach der 3. Woche ging der Fall in Heilung über.

Bei einem der von uns beobachteten Fälle standen die psychischen Erscheinungen, vor allem die Aufregungszustände im Vordergrund.

Ingeborg D., 7 Jahre, aufgenommen am 13. 5. 1927. 5 Tage nach Abklingen von mittelschweren Masern wieder Fieber, das Kind wurde immer mehr apathisch, am Tage vor der Aufnahme unwillkürlicher Abgang von Urin, keine Krämpfe, kein Fieber, vorübergehende Halluzinationen, starke Hyperästhesie der Haut, keine Lähmungen, keine Nackensteifigkeit. Starrer Gesichtsausdruck, seltener Lidschlag. Auf Fragen antwortete Patientin klar, aber mit unnatürlich schreiender Stimme, absolute Nahrungsverweigerung, schwere Aufregungszustände, sobald man sich dem Kinde nähert, linke Pupille kleiner als rechte, ferner entrundet! Sehnenreflexe bds. sehr lebhaft, sonst keine pathologischen Reflexe. Liquor zeigt nur vermehrten Zuckergehalt, sonst von normaler Beschaffenheit. Injektion von 24 ccm Encephalitiker-Rekonvaleszenten Serum.

Im weiteren Verlauf halten die Aufregungszustände noch zunächst weiter an, sie sind durch Beruhigungs- bzw. Schlafmittel nicht zu beeinflussen. Erst auf große Dosen Scopolamin ($3 \times 0,6$ mg täglich!) tritt etwas Beruhigung ein. Aber auch die Scopolaminwirkung hält meist nicht länger als 2 Stunden an. Patientin beschmiert sich und die Wände mit Kot und zeigt auch sonst triebhafte Ungezogenheiten. Nach 4wöchentlicher Behandlung wird Patientin ruhiger und kehrt allmählich in ihren normalen psychischen Zustand wieder zurück. Nach weiteren 2 Wochen annähernd geheilt entlassen.

Bei einer Nachuntersuchung nach $\frac{1}{2}$ Jahre klagen die Angehörigen immer noch darüber, daß das Kind seinen Charakter verändert habe.

Bei einem anderen unserer Patienten (Günter D.), 3 Jahre, der im Dezember 1928 Masern durchgemacht hatte, entwickelte sich kurz nach dem Abklingen des Masernexanthems ein eigentümlicher krampfhafter Tick, der am ehesten mit den Salaamkrämpfen verglichen werden kann. Irgendein neurologischer Befund war sonst nicht zu erheben. Im weiteren Verlauf trat eine völlige Heilung ein.

Reimold beschreibt bei einem 8jährigen Jungen, der 1 Woche nach Abklingen des Masernexanthems mit erneutem Fieberanstieg erkrankte, das Vorderrsich von cerebellaren Erscheinungen.

Patient kann nur unsicher gehen und stehen, so daß er öfters taumelt und zu Boden stürzt. Die Untersuchung ergibt eine ausgesprochen statische und lokomotorische Ataxie. Der Gang ist breitbeinig, schwankend, mit einer Tendenz nach links zu fallen. Beim Stehen mit geschlossenen Augen fällt er nach links. Ferner besteht Adiadochokinese, abgehackte und langsame Sprache, dabei ein grobschlägiger horizontaler Nystagmus. Lumbaldruck anfangs stark erhöht. Pandy schwach positiv. Zellen mäßig vermehrt. Behandlung mit Trypaflavininjektionen. Nach 3 Monaten, inzwischen entlassen, nicht gebessert.

In den letzten Jahren sind nun zahlreiche weitere Mitteilungen über das Auftreten der Masernencephalitis gemacht worden. Sie alle zeigen eine außerordentliche Verschiedenheit des klinischen Bildes, bei dem zum Teil die meningitischen Erscheinungen, zum Teil die Symptome der Encephalitis im Vordergrund standen (Skoog, Horwitt, Bonaba, Todesco, Mauthner, Lowenburg und Schaller, Winnicott und Gibbs, de Mare, Kramer, Neal und Appelbaum, Schädlich, Deicher, Wohlwill, Saenger und Kemkes, Quest u. a.). Das gehäufte Auftreten dieser Erkrankung in den letzten Jahren zeigt also keine regionäre Disposition. Bei der Häufigkeit der Masern können diese Fälle nur als sehr sporadisch betrachtet werden.

Es ist naheliegend, sich die Frage vorzulegen, ob es sich bei der Masernencephalitis um eine neue Krankheit handelt, die bisher noch nicht beobachtet wurde. Wir finden nun schon bei Boenheim, der in einer Arbeit „über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten“ (1925) auch die Frage der nervösen Komplikationen bei Masern bespricht unter Berücksichtigung der älteren Literatur eine ausführliche Beschreibung dieser paramorbillösen Erscheinungen. Die früheste Literaturangabe fand er bei

Nebel, der 1724 einen Fall von Augenmuskellähmung nach Masern beschrieb. Ihm folgt dann Odier (1732), Lucas (1790) u. a. Auch Angaben über myelitische Komplikationen finden sich in der älteren Literatur, so z. B. Blasen- und Mastdarmstörungen, Sensibilitätsstörungen, die meist während oder kurz nach dem Exanthem auftraten, ebenso auch schlaffe Lähmungen. Seine eigenen Beobachtungen stützen sich auf das Material der Finkelsteinschen Klinik. Unter 5940 Masernfälle waren 11 Fälle mit Konvulsionen unbekannter Genese, 8 Fälle von sicherer Meningitis serosa und 6 Encephalitiden (1905—1925). Die cerebralen Lähmungen setzten meist am Schlusse des Exanthems ein, gewöhnlich einige Tage nach der Entfieberung. In der Mehrzahl der Fälle begannen sie mit tonisch-klonischen Krämpfen, denen dann die Lähmung folgte. Gelegentlich folgten auch spastische Paraplegien, Aphasie, letztere nicht selten mit Halbseitenlähmung einhergehend. Eine weitere Gruppe zeichnete sich durch extrapyramidale Lokalisation, Dyskinesien, Tremor sowie choreatisch-athetotische Bewegungen aus. Auch Erblindung nach Masern wurde schon mehrfach beobachtet. So fand Uthoff unter 253 Fällen von Neuritis optica 9mal Masern, Weigel ein Fall von beiderseitiger Embolie der Zentralarterien, Heine 2 Fälle von passagerer Blindheit, Nagel einen Fall von Seelenblindheit. Außer diesen von Boenheim zusammengestellten Fällen haben wir noch eine Reihe älterer Beobachtungen in der Literatur gefunden. So beschrieben Schepers (1872), Voelker (1905) und Batten (1905) encephalitische Krankheitsbilder, bei denen Sprachstörungen im Vordergrund standen. Auch Baginski (1892) erwähnt encephalitische Erscheinungen nach Masern. Freud beschreibt in seiner Monographie „die infantile Cerebrallähmung“ (1897) den Anteil der Infektionen in der Ätiologie der hemiplegischen Cerebrallähmung. Nach ihm stehen oben in der Liste Masern, Scharlach, dann folgen Blattern, Röteln, Keuchhusten, Diphtherie, Croup, Angina tonsillaris, M. maculosus, Dysenterie, Pneumonie, Typhus, Mumps, Intermittens, Chorea, Endocarditis. Wir sehen also, daß schon nach der damaligen Ansicht die meisten Infektionskrankheiten in der Lage sind, eine Encephalitis auszulösen. Von besonderer Bedeutung ist Freuds Angabe, daß „auch eine artificielle Infektion, die Impfung, in mehreren Fällen Anlaß einer hemiplegischen Cerebrallähmung gewesen sein soll“. Es sind dies Fragen, die uns gerade in der neuesten Zeit wieder ernstlich beschäftigen und es ist von außerordentlichem Interesse, daß diese einheitliche Auffassung der parainfektösen Encephalitiden, wie sie von Freud getragen wurde, auch heute wieder von mancher Seite zur Diskussion gestellt wird. Wir dürfen daher annehmen, daß die parainfektösen Encephalitiden auch schon früher beobachtet wurden, daß dann offenbar eine Periode kam, in der sie nur selten auftraten, daß sie neuerdings durch ihr gehäuftes Auftreten aber gewissermaßen neu entdeckt wurden.

Damit kommen wir auf die Frage nach der Ätiologie der parainfektösen Encephalitiden. Zunächst sei die Frage der Masernencephalitis erörtert. Zu Beginn der neuerdings beobachteten Masernencephalitisära gewann die zuerst von Lust vertretene Anschauung an Boden, daß es sich nicht um eine spezifische Maserntoxinwirkung handle, daß vielmehr eine Parallerie im Sinne Moros, also eine Umstimmung des Organismus durch einen primären Infekt die encephalitischen Erscheinungen auslöse. Die Annahme, daß es sich um eine echte (epidemische) Encephalitis handle, deren Keime vor der Masernerkrankung

latent gewesen und durch diese aktiviert wurden, hat schon deshalb keine Berechtigung, da weder ein temporärer noch regionärer Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheiten beobachtet wurde. Außerdem ist der pathologisch-anatomische Befund doch im wesentlichen verschieden. So bleibt nur noch die Annahme, daß entweder ein unbekanntes Encephalitisvirus, das unabhängig von dem der epidemischen Encephalitis (vgl. spätere Encephalitisepidemien, bzw. ein Teil der sporadischen Encephalitisfälle) oder das Masernvirus selbst die Encephalitis auslöse. Die Möglichkeit einer echten Masernencephalitis wurde von Bessau (ebenso von Lucksch) erwogen, da nach seiner Ansicht alle ultra-visiblen Vira eine Encephalitis auslösen können. In diesem Sinne ist die Ätiologie der Masernencephalitis auch das Problem einer Reihe anderer parainfektöser Encephalitiden, z. B. des Scharlachs, Mumps, der Varicellen, vor allem aber der Pocken und der Vaccination. In der Tat haben diese Encephalitisformen in ihrem Verlauf eine weitgehende Ähnlichkeit. Die Frage nach der Ätiologie der Vaccinationencephalitis soll gesondert betrachtet werden, für die übrigen parainfektösen Encephalitiden scheint mir die Bessausche Annahme viel für sich zu haben, denn die in gewisser Hinsicht berechtigte Annahme einer Parallergie würde gerade die Entstehung einer Encephalitis nicht erklären. Das verhältnismäßig seltene Auftreten der Masernencephalitis, gemessen an der außerordentlich großen Zahl der Masernfälle, andererseits die relative Häufung der cerebralen Masernkomplikationen, wie sie in den meisten Kulturländern zur Beobachtung kommen, verlangt bei der Annahme einer Parallergie einen weiteren unbekanntem Faktor als auslösendes Moment. Betrachtet man dagegen das Masernvirus selbst als die causa nocens, so würde man in der bei allen Infektionserregern bekannten Virulenzänderung eine genügende Erklärung für die zu bestimmten Perioden stärkere Affinität zum Zentralnervensystem finden. Ob es sich dabei um eine echte Masernencephalitis im Sinne Bessaus handelt, wofür meiner Ansicht manches spricht, oder um eine Maserntoxinwirkung, kann, solange der Nachweis des Erregers im Gehirn noch nicht gelungen ist, nicht entschieden werden. Bei der Annahme einer Toxinwirkung liegt der Vergleich mit den nervösen Störungen bei der Diphtherie nahe, die auch in verschiedenen Zeitabschnitten verschieden häufig auftreten, abgesehen davon, daß bei der letzteren die Lokalisation eine andere ist.

Auch die noch zu beschreibenden histologischen Befunde bei der Pertussiseklampsie, die nach den Untersuchungen von Husler und Spatz mit der größten Wahrscheinlichkeit toxischer Genese sind, sprechen bis zu einem gewissen Grade für die Möglichkeit einer toxischen Ursache der Masernencephalitis, zumal ein Teil der Sektionsbefunde (Mosse, Brock), ebenfalls Schädigungen im Sinne einer Nekrobiose erkennen lassen.

Die Masernencephalitis gehört zu den am häufigsten beobachteten parainfektionösen Encephalitiden. Viel seltener sind Encephalitiden im Anschluß an Scharlach zu beobachten. So erwähnt Boenheim unter 2240 Fällen (1911—1925) der Finkelsteinschen Klinik einen einzigen Fall, der eine Ataxie in der 3. Woche zeigte und nach weiteren 3 Wochen wieder geheilt war. Unter 2059 Fällen (1907—1925) der Düsseldorfer Kinderklinik konnten wir keinen sicheren Fall einer echten Scharlachencephalitis beobachten. Neurath hat sich (1912) mit der Frage der „Rolle des Scharlachs in der Ätiologie der Nervenkrankheiten“ eingehend beschäftigt. Er unterscheidet dabei die meningalen

Formen von den cerebralen (hemiplegischen). Die ersteren, die mit initialen Krämpfen, Benommenheit und Delirien einhergehen, sind nicht spezifisch, sie können bei allen Infektionskrankheiten vorkommen und gehören in das Gebiet der Meningitis serosa. Aber auch hier kommen, wenn auch selten, letale Fälle vor. So beschreibt Neurath einen Fall von Pässler, der am 6. Krankheits-tag starb und bei dem sich subpiaie Blutungen, sowie überall in der Pia Rundzellenanhäufungen fanden. Die für den Scharlach charakteristischere eitrige Meningitis wird im allgemeinen erst in den späteren Wochen beobachtet, die Scharlachhemiplegie dagegen in den verschiedensten Stadien der Krankheit. Sie beginnt meist mit Fieber, Krämpfen, Benommenheit und zeigt rasch das Bild der hemiplegischen Lähmung. In einzelnen Fällen, die zur Autopsie kamen, fand man eine hämorrhagische Encephalitis, gelegentlich auch Embolien, die von endokarditischen Veränderungen herrührten, also eigentlich eine Krankheit sui generis darstellen. Entsprechend der Lokalisation der Schädigung kann es im Anschluß an Scharlach auch zu Aphasie, Störungen des Sehvermögens, Taubheit, Epilepsie und merkwürdigerweise auch zu Krankheitsbildern kommen, die klinisch als multiple Sklerose gedeutet werden. In diesem Zusammenhang ist es vielleicht von besonderer Bedeutung, daß man neuerdings (Pette) auch für die multiple Sklerose eine infektiöse und mit der Encephalitis im Zusammenhang stehende Ursache annimmt. Die cerebralen Störungen nach Scharlach können auch zu choreatiformen Krankheitsbildern führen. Diese sind dann unter Umständen, wie ein Fall von Anton zeigt, klinisch kaum von den encephalitischen, bzw. postencephalitischen zu unterscheiden.

Es handelt sich um einen 9jährigen Knaben, der im 9. Lebensmonat an einem Scharlach erkrankt war und 8 Tage nach seiner scheinbaren Genesung die Symptome einer Chorea zeigte, die er bis zum Tode behielt. Bei der Sektion ergaben sich nahezu symmetrische isolierte Herderkrankungen im Putamen des Linsenkerns, die als Restbefunde einer Thrombose gedeutet wurden.

Vorausgesetzt, daß es sich bei diesem Patienten um einen echten Scharlach gehandelt hat, so bestand demnach nicht ein primärer encephalitischer Prozeß, auf den man nach dem klinischen Bilde allein wohl sicher geschlossen hätte. So wird man bei dem geringen Material an Sektionsbefunden in der Deutung der cerebralen Störungen bei Scharlach etwas zurückhaltend sein müssen, auch wenn die klinischen Symptome denen der Encephalitis entsprechen. Wie verschieden diese im übrigen verlaufen können, zeigen die von Reimold aus der Breslauer Klinik veröffentlichten Fälle.

Fall 1. In der 3. Woche Lähmung der ganzen linken Körperhälfte. Dabei motorische Aphasie, die sich innerhalb der nächsten Wochen wieder zurückbildet. Die Hemiparese bleibt bestehen.

Fall 2. Ebenfalls in der 3. Woche unter Fieberanstieg Schwäche beider Beine (spastische Parese), Oppenheim +. Spastischer Gang, Lumbalpunktion o. B. Heilung.

Fall 3. 9jähriges Mädchen. In der 5. Krankheitswoche entwickelt sich ein Status eclampticus (corticaler Charakter der Entzündung).

Fall 4. 9jähriger Knabe erkrankt im Anschluß an Scharlach unter dem hypokinetischen-hypertonischen Symptom der Paralysis agitans. Dabei schwere Charakterveränderungen.

Zusammenfassend läßt sich über die Scharlachencephalitis sagen, daß auch im Verlauf des Scharlachs cerebrale Erscheinungen von —wenigstens klinisch — encephalitischem Typus beobachtet werden, daß diese Komplikation aber verhältnismäßig selten und vor allem

auch in den letzten Jahren im Gegensatz zu der Masernencephalitis nicht gehäuft auftraten. Bei den spärlichen Sektionsbefunden läßt es sich zum Teil noch nicht entscheiden, in welchem Umfange überhaupt encephalitische Erscheinungen bzw. embolische Veränderungen daran beteiligt sind und zu welcher Gruppe der Encephaliden die reinen Formen der Scharlachencephalitis zu rechnen sind.

Etwas häufiger, außerdem durch ihre etwaigen Beziehungen zur Vaccinationsencephalitis noch wichtiger sind die encephalitischen Komplikationen bei Varicellen. Glanzmann hat sich mit dieser Frage besonders eingehend beschäftigt und eine lückenlose Zusammenstellung der bis 1927 bekannten Fälle gegeben, die wir durch einige weitere Fälle ergänzen können. Er unterscheidet dabei eine Reihe von Formen, die durch ihren klinischen Verlauf charakterisiert sind und die in der älteren pädiatrischen Literatur (bis 1924) so gut wie nicht beschrieben wurden oder nur andeutungsweise erwähnt werden (z. B. bei Freud, sowie bei Bendix). Demnach scheinen auch diese Komplikationen in den letzten Jahren häufiger aufgetreten zu sein, entsprechend dem Verhalten der übrigen parainfektösen Encephaliden. Auch hier konnte man, ganz ähnlich wie bei den Masern, keine besondere Bösartigkeit der Varicellenepidemien beobachten, auch nicht bei den Fällen, die mit nervösen Komplikationen einhergingen. Die jedem Kinderarzte geläufigen initialen Krämpfe, die man — wie wir schon erwähnten — bei den verschiedensten Infektionskrankheiten zu beobachten Gelegenheit hat, müssen natürlich von den Fällen mit Varicellenencephalitis abgetrennt werden, ebenso die cerebralen Komplikationen auf septisch metastatischer Basis. Die von Glanzmann erwähnten Fälle nahmen im wesentlichen folgenden Verlauf:

1. Die Meningitis varicellosa. Koplick beschreibt 2 Fälle, die 10 bis 14 Tage nach Varicellen scheinbar unter den Erscheinungen einer tuberkulösen Meningitis erkrankten (Fieber, Schlafsucht, Delirien, Agitation, leichte Drucksteigerung und Parese der Beine). Völlige Heilung.

Bei einem 13 Monate alten Kinde beschrieb Mya 9 Tage nach dem Variellenausbruch plötzlichen Temperaturanstieg, dem am folgenden Morgen klonische Zuckungen, vorwiegend im unteren Ast des rechten Facialis, der rechten Zungenhälfte und den rechten Extremitäten folgten. Auch hier wurde an eine Meningitis tuberculosa gedacht, doch ergab die Sektion eine Pachymeningitis interna hämorrhagica. Bei der besonderen Ätiologie dieser Krankheit scheint es daher nicht sicher, ob eine Mischinfektion nicht ausgeschlossen werden muß, so daß man u. a. diesen Fall nicht als einen reinen Fall von Varicellenmeningitis auffassen darf.

Allerdings beschrieb auch de Toni einen ähnlichen Fall bei einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen, bei dem in der Rekonvaleszenz nach Varicellen intermittierendes Fieber auftrat und außerdem die Erscheinungen einer Meningitis vorhanden waren, die ebenfalls zuerst als eine tuberkulöse aufgefaßt wurde. Bei der Lumbalpunktion fand sich aber ein leicht getrübtter und xanthochromer Liquor, dessen Zellgehalt leicht erhöht war und der kulturell steril blieb. Glanzmann teilt eine eigene Beobachtung bei einem 5jährigen Knaben mit, der akut mit Fieber, Kopfschmerzen und Nackenstarre erkrankte. Erst am folgenden Tage (!) traten

Varicellen auf, der Patient entfieberte. 10 Tage später stieg das Fieber erneut auf $39,9^{\circ}$ an, wobei der Patient die typischen Erscheinungen einer Meningitis zeigte (Nackenstarre, Brudzinski und Kernig ++, Patellarreflexe gesteigert, Pupillenreaktion etwas träge, leichte Somnolenz). In den folgenden Tagen war das klinische Bild ziemlich unverändert. Die Lumbalpunktion ergab außer einer geringen Eiweißvermehrung und einer Steigerung der Lymphocytenzahl keinen pathologischen Befund. Am 4. Tage traten die meningitischen Erscheinungen etwas zurück, dagegen zeigte sich eine starke Ataxie der Beine und vorübergehend beiderseits Oppenheim +. Auch dieser Fall ging in Heilung über. Die initialen Erscheinungen vor Ausbruch der Varicellen sind wahrscheinlich nicht spezifischer Art, das 2. Kranksein aber, das 10 Tage später einsetzte, kann wohl nur als eine Varicellenmeningitis (Meningitis serosa) gedeutet werden.

2. Die Großhirnencephalitis. Sie verläuft unter dem Bilde der cerebralen Kinderlähmung. Ein entsprechender Fall wurde schon 1912 von Osler beschrieben, neuerdings auch von Winnicott und von Gibbs. Sie beobachteten bei einem $2\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchen eine linksseitige Hemiplegie besonders des linken Armes, die 10 Tage nach Varicellen auftrat. Die Bauchdeckenreflexe fehlten. Knie- und Achillessehnenreflexe gesteigert, Babinski links +, zeitweise Strabismus, ebenso Sprach- und Schluckstörungen. Liquor unter erhöhtem Druck, sonst o. B. Ausgang in Heilung. Gordon beschreibt einen ähnlichen Fall, der allerdings durch eine vorübergehende Nephritis in seiner Deutung erschwert wird.

3. Die Ophthalmoplegia externa. Bei dem schon beschriebenen Falle von de Toni kam es im Stadium der Rekonvaleszenz zu einer Ophthalmoplegia externa des rechten Auges. Einen entsprechenden Fall beschrieb auch Marfan bei einem 22 Monate alten Kinde, das im Anschluß an Varicellen eine bilaterale Ptose und einen Strabismus divergens bekam. Marfan nahm eine Encephalitis an, die zu einer Kernlähmung beider Nervi trochlearis und der hinteren Oculomotoriuswurzeln geführt hat.

4. Chorea. Menko beschreibt ein 4-jähriges Mädchen, das 12 Tage nach Varicellen unter choreatiformen Bewegungen erkrankte, zu denen nach weiteren 2 Tagen ein Tremor des Kopfes und der oberen Extremitäten hinzutrat. Die Sprache war verlangsamt, die Reflexe nicht gesteigert. Einen ähnlichen Fall beobachteten Rocan und Lartigout, Diese Fälle führen über zu einer weiteren klinischen Form, nämlich zum

5. akuten cerebralen Tremor, wie er von Zappert 1910 beschrieben wurde. Forest beobachtete bei einem 10 Monate alten Kinde 14 Tage nach Varicellen ein Bild, das dem der Paralysis agitans außerordentlich ähnlich war. Patient erkrankte unter Zittern am ganzen Körper, das auch im Schlafe anhielt. Es fanden sich leichte Spasmen in den Extremitäten, sowie in der Nackenmuskulatur, die Reflexe waren lebhaft. Nach 3 Wochen völlige Heilung. Müller und Davidson berichten über einen entsprechenden Fall bei einem 2-jährigen Kinde, das 5 Tage nach Varicellen erkrankte und ebenfalls nach 4 Wochen geheilt wurde. Glanzmann teilt einen Fall bei einem $9\frac{1}{2}$ Monate alten Säugling mit, der mit den beschriebenen Symptomen am 17. Tage nach Varicellen

erkrankte und nach 4 Wochen geheilt war. Die Ähnlichkeit der klinischen Bilder mit den von uns bei der sporadischen Encephalitis beschriebenen Fällen ist eine außerordentlich große, nur daß bei unseren Fällen auch ältere Kinder unter diesen Erscheinungen erkrankt sind. Reimold beschreibt bei einem vierjährigen Kinde 10 Tage nach dem Ausbruch der Varicellen eine Ataxie rechts und einen feinschlägigen Tremor der oberen Extremitäten, der bei Intention zunimmt. Auch hier innerhalb eines Monats Heilung.

6. Cerebellare Ataxie. Schon der Fall von Reimold leitet über zu den Krankheitsbildern, bei denen außer einer Veränderung im Mittelhirn auch eine solche des Kleinhirns anzunehmen ist. Kramer beschreibt einen vierjährigen Knaben, der 10 Tage nach Varicellen mit Kopfschmerzen, Erbrechen und Somnolenz erkrankte. Die linke Pupille reagierte träge, anfallsweise trat Zittern an Händen und Füßen auf. Außerdem bestand ein horizontaler Nystagmus, eine cerebellare Hypotonie und eine Kleinhirntaxie. Ein ähnlicher Fall wird von Caccia mitgeteilt bei einem 3jährigen Kinde, 5 Tage nach Varicellen. Galli beschreibt 2 Geschwister im Alter von 5 und 2 Jahren, die zu derselben Zeit an Varicellen erkrankten und nach 4 bzw. 8 Tagen die Erscheinungen einer cerebellaren Ataxie boten. Glanzmann schildert eine Beobachtung bei einem 3jährigen Knaben, der 8 Tage nach den Varicellen ebenfalls mit typischem cerebellaren ataktischen Erscheinungen erkrankte. Der Fall war kompliziert durch eine Otitis media, die nach ihrem Verlauf aber ohne Einfluß auf die beschriebenen Erscheinungen geblieben ist.

7. Myelitis. Hier wird von Glanzmann je ein Fall von Marfan, Gay, Wharton Smith und von Krabbe mitgeteilt, die im wesentlichen dem Bilde der Poliomyelitis acuta gleichen. Auch diese Fälle schlossen sich alle im Abstand von 10—15 Tagen an den Ausbruch der Varicellen an.

Endlich stellt Glanzmann noch einige Fälle zusammen, die aber nur als ganz vereinzelte Beobachtungen aufzufassen sind, so eine sich an Varicellen anschließende multiple Sklerose, bei einem 3jährigen Kinde (Bowyer), ferner Polineuritis (Allaire sowie Camus und Serazy), außerdem Neuritis optica (Chavernac, Hutchinson sowie Groenouw).

Die nahen Beziehungen zwischen Herpes zoster und Varicellen einerseits, dem Herpesvirus und der im Tierversuch (bei Kaninchen) experimentell erzeugten Encephalitis lassen hier an gewisse direkte Beziehungen des Varicellenvirus zu den cerebralen Komplikationen denken. Andererseits ist aber das Virus des Herpes zoster ebenso wie das der Varicellen für Kaninchen nicht pathogen (Löwenstein, Baum, Siegrist, Baum und Netter), so daß, worauf auch Glanzmann hinweist, eine nähere Beziehung zwischen der Herpes zoster-Varicellen- und der Herpes-Encephalitis-epidemic-Gruppe abgelehnt werden kann.

Bemerkenswert ist die Regelmäßigkeit der Inkubationszeit für die post-varicellösen cerebralen Komplikationen. Sie beträgt annähernd 5—15 Tagen, wie aus einer Zusammenstellung von Glanzmann, die durch den Fall Reimold ergänzt wurde, hervorgeht.

Autor	1. Kranksein	2. Kranksein	Tage nach dem 1. Kranksein
Koplik (Fall 1)	Varicellen	Meningitis	10
Koplik (Fall 2)	„	„	14
Mya	„	„	9
De Toni	„	„	?
Glanzmann	„	„	10
Winnicott und Gibbs	„	Hemiplegie	10
Menko	„	Chorea	12
Forest	„	Tremor	14
Miller und Davidson	„	„	5
Glanzmann	„	„	17
Kramer	„	Ataxie	10
Caccia	„	„	5
Galli (Fall 1)	„	„	5
Galli (Fall 2)	„	„	8
Glanzmann	„	„	8
Gay	„	Myelitis	15
Wharton Smith	„	„	14
Krabbe	„	„	10
Reimold	„	Ataxie	10

Die Erklärung der Varicellenencephalitis stößt auf dieselben Schwierigkeiten wie die der Masernencephalitis. Ob es sich dabei um eine direkte Einwirkung des Varicellenvirus handelt, bei dem die von Bessau bei der Masernencephalitis angegebene Voraussetzung, nämlich die Eigenschaft der ultravisiblen Vira zutreffen, oder ob es sich um eine indirekte Wirkung handelt, nämlich um lokale anaphylaktische Reaktion im Zentralnervensystem, bei denen Reaktionen des Antigens mit den zellständigen Antikörpern eine Rolle spielen (Glanzmann), muß weiteren Untersuchungen vorbehalten sein. Dieselbe Frage gilt ja auch für die Encephalitis nach Variola und vor allem für die Vaccinationsencephalitis, zu deren Erklärung umfangreiche Untersuchungen bereits vorgenommen wurden, auf die wir noch ausführlich einzugehen haben.

Von weiteren parainfektösen Krankheiten sind noch zu erwähnen, die Encephalitis nach Mumps, nach Paratyphus und die Keuchhusteneklampsie.

In der älteren Literatur finden sich nach der Zusammenstellung von Reimold und Schädlich mehrere Beobachtungen, die aber nur zum kleineren Teil als eindeutige Fälle von Encephalitis nach Mumps aufgefaßt werden können. Hiervon auszunehmen ist eine Beobachtung von Heubner, der bei einem 13jährigen Jungen im Anschluß an Mumps eine eigenartige Schlafsucht beobachtete, an die sich eine mehrwöchige Psychose anschloß. Auch dieser Patient wurde später geheilt. In der neueren Literatur ist zu erwähnen vor allem eine Beobachtung von Mayerhöfer-Grünhübel, die ebenfalls im Anschluß an Mumps bei 4 erwachsenen Patienten Erscheinungen encephalitischer Art beobachten konnte. Bedingsfeld erwähnt ebenfalls einen 5jährigen Knaben, der unter einem encephalitischen Krankheitsbilde erkrankte. Nach einigen Tagen trat eine Schwellung der Parotis auf, die als Mumps erkannt wurde. Der Verfasser glaubt daher, daß es sich um eine Mumpsencephalitis gehandelt habe. Patient wurde geheilt. Weitere Fälle beobachteten Gordon, sowie Zappert.

Noch weniger geklärt erscheint die Frage der Encephalitis nach Paratyphus B. Thewald beschreibt einen 11 Monate alten Säugling, der unter schweren Allgemeinerscheinungen auch an tonisch-klonischen Krämpfen erkrankte. Der rechte Arm wird noch wochenlang gestreckt vom Oberkörper gehalten, auch im Sitzen, ebenso zeigt das rechte Bein Spasmen. Bei der Entlassung aus der Klinik (nach 75 Tagen) sind nur noch Spasmen der rechten Hand vorhanden. Da gleichzeitig mit dem Auftreten der Krämpfe auch ein Exanthem entstand, so muß mit der Annahme gerechnet werden, daß sich möglicherweise auch im Gehirn Gefäßvorgänge abgespielt haben, die zu kleinsten Blutungen führten. Zwei weitere Fälle, die von Kemkes und Saenger mitgeteilt werden, sind noch weniger überzeugend.

Fall 1. 3jähriger Junge. Vor 25 Tagen Paratyphus B, der schon fast abgeklungen ist. Plötzlich Krämpfe und Nackensteifigkeit, sowie benommen.

Befund: Starke Benommenheit, klonisch-tonische Zuckungen der Extremitäten, träge Pupillenreaktion, erhöhter Muskeltonus, Reflexe lebhaft, Nackensteifigkeit und positiver Kernig L. P.: erhöhter Druck. Blutbeimengungen. Im weiteren Verlauf bleibt das Bild zunächst unverändert mit Temperatur bis 39°, nach 9 Tagen keine Krämpfe mehr, am folgenden Tage wesentliche Besserung, doch bleibt die Sprache noch lange auffallend langsam. Näßt unter sich, Kotschmierer, aber normaler Nervenbefund, nur noch lebhaft Reflexe. Nachuntersuchung nach 5 Monaten: Völlig gesund.

Die akuten Erscheinungen lassen sich, will man nicht eine toxische Ursache zur Erklärung heranziehen, auch mit einer nicht spezifischen Meningitis serosa erklären, die spezifischen Veränderungen in Anbetracht der schweren Paratyphuserkrankung ebenfalls ohne die Annahme einer Encephalitis.

Fall 2. 1³/₄jähriger Junge. Seit 8 Tagen Erbrechen und Durchfälle, seit 3 Tagen Fieber und viel Schlaf.

Befund: Apathisch, schläfrig, aber orientiert, etwas träge Lichtreaktion, starke Spasmen beider Beine, sehr lebhaft Patellarreflexe, rechts positiver Babinski, keine Nackensteifigkeit. Lumbalpunktion o. B. Im weiteren Verlauf unter Temperatur über 40° weitere Verschlechterung, ausfallende Bewegungen von Händen und Füßen. Paratyphus B. Agglutination ++++. Exitus letalis 5 Tage nach der Klinikaufnahme.

Sektionsbefund: Im Gehirn und Rückenmark kein Anhaltspunkt für entzündliche und degenerative Veränderungen (!!).

Auch dieser Fall läßt, namentlich bei Berücksichtigung des Sektionsbefundes, nicht ohne weiteres die Diagnose einer Encephalitis zu. Die schwere Schädigung des Zentralnervensystems soll natürlich nicht in Abrede gestellt werden, es ist aber naheliegender, an die toxischen Schädigungen zu denken, wie sie von Husler und Spatz bei dem Typhus abd. u. a. Infektionskrankheiten erwähnt werden.

Damit kommen wir noch zu einem weiteren Krankheitsbild, das nur in frühem Kindesalter beobachtet wird und häufig im Zusammenhang mit den parainfektösen Encephaliden erwähnt wird, nämlich der „Keuchhusten-Eklampsie“. Das klinische Bild gleicht in vielfacher Hinsicht dem der akuten Encephalitis; Konvulsionen, tonische Krämpfe, schwere Benommenheitszustände Meningismus, Paresen, Nystagmus und Veränderungen der Reflexe (positiver Babinski u. a.) sind die meist sehr stürmisch einsetzenden Erscheinungen, die nur selten in Heilung übergehen, in der Mehrzahl der Fälle aber zum Tode führen. Am Material der Münchener Kinderklinik betrug die Mortalität eklamptischer

Keuchhustenkinder 72⁰/₀! Von den reinen Fällen der Keuchhusteneklampsie sind die Fälle abzutrennen, die mit einer akzidentellen Tetanie einhergehen (nach Husler und Renz etwa 10⁰/₀ der Fälle), ferner diejenigen Fälle, die durch Meningitiden eitriger oder tuberkulöser Art kompliziert sind. Das Vorkommen von Hirnblutungen, das früher als Hauptursache der Pertussiskrämpfe angenommen wurde, spielt nach den Beobachtungen von Husler und Spatz, Neurath, sowie von Reiche eine nur unbedeutende Rolle, da sie nach den Sektionsbefunden offenbar nur sehr selten zu finden sind.

Von den älteren pathologisch-anatomischen Arbeiten sind vor allem die Untersuchungen von Neurath (1904) zu erwähnen, die später auch von anderer Seite (Arnheim, Reiche) bestätigt wurden und bis vor kurzem die alleinigen morphologischen Unterlagen für das Pertussisgehirn darstellten. Die schwersten Veränderungen fand er an den weichen Hirnhäuten, die Zellinfiltrationen in den Gewebsschichten der Arachnoidea und Pia, Ödem und Hyperämie der Hirnhaut und vereinzelt auch Blutungen unter die Leptomeninges aufwies. Es kam aber dabei nie zu einer eitrigem Meningitis. Auch an der Hirnoberfläche fanden sich direkt unter den anliegenden Gewebsschichten und um die Gefäße herum dichtere Zellanhäufungen, meist einkernige Leukocyten. An der Gehirnschubstanz waren starke Hyperämien, sowie kleinste Blutungen festzustellen, ferner Rundzellenanhäufungen, die um die Gefäße herumlagen.

Husler und Spatz, die in einer umfassenden Arbeit erneut (1924) die Frage der Keuchhusteneklampsie bearbeiteten, glauben nicht, daß die Neurath'schen Befunde genügen, die nervösen Komplikationen beim Keuchhusten zu erklären. Bei Berücksichtigung der großen Ähnlichkeit der Pertussiseklampsie mit dem klinischen Bilde anderer postinfektiöser Encephalitiden schlossen sie auf schwere Veränderungen in der Hirnschubstanz, die sie auch durch ausgedehnte histologische Untersuchungen an 2 typischen Fällen nachweisen konnten. Sie fanden in beiden Fällen auf den zahlreichen untersuchten Schnitten keinerlei Anzeichen einer frischen oder älteren Blutung und zwar weder in den weichen Hirnhäuten noch im Hirngewebe selbst. Die von Neurath beschriebenen Veränderungen der Meningen konnten auch von ihnen bestätigt werden. Sie sind aber so geringfügig, daß man zweifeln möchte, ob die Bezeichnung Meningitis hier überhaupt am Platze ist. Im Hirngewebe ergaben sich aber um so schwerere Veränderungen, die charakteristisch und — wie besonders betont wird — nicht entzündlicher Art sind. Ein Teil der Nervenzellen der Großhirnrinde hat eine typische, regressive Umwandlung erfahren, eine „homogenisierende“ Umwandlung, wie sie von Spielmeyer bei Typhus und anderen Infektionskrankheiten beschrieben wurde. Es kommt dabei unter den Erscheinungen der Karyolyse oder der Karyorhexis zum Untergang der Nervenzellen und damit zu bald mehr diffusen, bald mehr umschriebenen Ausfällen. Auch viele markhaltige Fasern des Rindengraus zeigen regressive Veränderungen, so daß man hier von einer Nekrobiose des Hirngewebes sprechen kann. Die Glia ist im progressiven Sinne umgewandelt, unterscheidet sich also von dem Bilde der „ischämischen“ Nervenzellveränderung Spielmeyers. Gleichzeitig kam es zu einer Speicherung von lipoider Substanz in der Glia, die wohl mit den Abbauerscheinungen der Nervenzellen zusammenhängt. Die cerebralen Gefäße zeigten nur eine starke Füllung und Erweiterung sowie leichte Proliferationserscheinungen an den fixen Wandelementen, ein Befund, der eine Encephalitis ausschließen läßt. Die beschriebenen

Veränderungen sind über das ganze Grau der Großhirnrinde ausgebreitet, dabei sind die oberen Rindenschichten stärker betroffen als die unteren. Das Ammonshorn zeigt den schwersten Befund, auch die Stammganglien, sowie die Streifenhügel sind ebenso betroffen, wie die Rindenschichten. In einem Falle war auch das Kleinhirn entsprechend verändert.

Da bei diesen Untersuchungen die Erscheinungen der Entzündung (im eigentlichen Sinne) sich nicht vorfanden, lehnen die Verfasser eine direkte Einwirkung von Bakterien ab und führen die schweren nekrobiotischen Veränderungen auf eine Toxinwirkung zurück.

Jochims konnte inzwischen in einem weiteren Falle die Befunde von Husler und Spatz bestätigen. Auch er fand typische Aufhellungsbezirke und homogenisierende Zellveränderungen sowie verfettete Gliazellen. Die Meningen waren frei von pathologischen Veränderungen.

Die Keuchhusten-Eklampsie, oder, wie Jochims vorschlägt, Encephalopathie, unterscheidet sich also im Gegensatz zum klinischen Bild pathologisch-anatomisch wesentlich von den echten Encephalitiden. Charakteristisch sind die schweren Nekrobiosen des Hirngewebes und das Fehlen entzündlicher Reaktionen, aus denen auf die direkte Einwirkung der Erreger geschlossen werden könnte. Es handelt sich offenbar um toxische Schädigungen, wie sie möglicherweise auch sonst für einen Teil der sogenannten parainfektösen Encephalitiden zutreffen mögen.

VI. Die Vaccinationsencephalitis.

(Die postvaccinale [paravaccinale] Encephalo-Myelitis.)

Neben dem Auftreten der epidemischen Encephalitis, die ja nur zu einem Teil Kinder, zu einem größeren Teile aber Erwachsene betraf, hat wohl kaum eine cerebrale Erkrankung der letzten Jahre so sehr die allgemeine Aufmerksamkeit erregt, wie die im Anschluß an die „künstliche Infektion“ mit der Pockenlymphe aufgetretene sog. Vaccinationsencephalitis. Sind es hier doch Fragen von weitgehendster Bedeutung, so etwa nach der Berechtigung des Impfwanges, bzw. wenn auch nur zeitweiser Änderung des Impfgesetzes, wie sie in den verschiedensten Ländern diskutiert und zum Teil durchgeführt wurden, die eine möglichst rasche und übersichtliche Klärung erfordern. Bevor man sich dazu entschließen kann, eine Bresche in eine über ein halbes Jahrhundert segensreiche und durch das Gesetz sanktionierte hygienische Maßnahme wie die Pockenschutzimpfung zu legen, müssen die Fragen nach der Ursache und der Auswirkung der sog. Vaccinationsencephalitis mit aller Objektivität überprüft werden.

Die Gesundheitsministerien der meisten Länder haben seit der Einführung der Pockenschutzimpfung den sog. Impfschäden ihre besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Soweit diese gemeldet wurden, sind sie aktenmäßig registriert und ihr Zusammenhang mit der Vaccination geprüft. Man darf daher wohl mit Sicherheit annehmen, daß die gehäuften Angaben über nervöse bzw. cerebrale Komplikationen nach der Pockenschutzimpfung, wie sie in den letzten Jahren zur Beobachtung gelangten, früher offenbar nicht vorkamen. Einzelne

Fälle sind gelegentlich gemeldet worden, doch schien vielfach der Zusammenhang mit dem Impfen nicht so geklärt, daß man irgendwelche Schlüsse daraus hätte ziehen können. Rückblickend wurden dann später auch diese Fälle zur Beurteilung der Vaccinationsencephalitis mit verwertet. So hat z. B. Freud, wie wir schon erwähnt haben, auf die Möglichkeit nervöser Komplikationen nach Vaccination hingewiesen (1897), ganz ähnlich, wie unsere Ausführungen auch für die übrigen parainfektösen Encephalitiden ergeben haben. Comby beschrieb (1905) ein 4 Monate altes Mädchen, das 9 Tage nach der Impfung mit tonischen Krämpfen und Koma erkrankte und dabei eine starke Rigidität sowie enge Pupillen zeigte. Die Rigidität, sowie ein erheblicher Intelligenz-ausfall blieb auch weiterhin bestehen. Comby hielt die Erkrankung schon damals für eine akute Encephalitis mit daran anschließender cerebraler Sklerose. Eine besondere Bedeutung gewinnt eine Beobachtung Turnbills, der (1912) bei einem 15jährigen Erstimpfling mit 14 Tage später erfolgtem exitus letalis an akuter Encephalo-Myelitis einen Sektionsbefund erhob, den er bei den ersten 1922 in das Londoner Hospital eingelieferten 4 Fälle in demselben, für die Vaccinationsencephalitis charakteristischen Bildern bestätigen konnte. Damit ist der Beweis für die Einheit der sporadischen und in den letzten Jahren epidemisch aufgetretenen Encephalitisfälle nach Vaccination gegeben.

Das gehäufte Auftreten der Vaccinationsencephalitis begann in England im Dezember 1922 und im Jahre 1923, in Holland, in noch größerem Umfang im Juni 1923. Die eigentliche Steigerung zeigt sich in England allerdings erst in den folgenden Jahren, in Deutschland, Tschechoslowakei, Österreich etwa zu derselben Zeit, wenn auch vereinzelter und nicht in diesem Umfang. Auch in anderen Ländern (Schweiz, Italien, Ungarn, Rumänien, Schweden, Polen) wurden entsprechende Fälle mitgeteilt.

Eine Schilderung der einzelnen Epidemien, — soweit der Ausdruck bei den vielfach jeden Zusammenhangs entbehrenden Einzelbeobachtungen berechtigt ist, — wird bei besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse in Deutschland am besten zur Klärung dieser komplizierten Fragen beitragen.

Zunächst soll die englische Epidemie besprochen werden, da der offizielle Bericht des englischen Gesundheitsministeriums (1928) eine ausgezeichnete und wahrscheinlich lückenlose Übersicht über sämtliche Impfschädigungen einschließlich der Vaccinationsencephalitis seit dem Jahre 1875 gibt. Es kann daher auf die Mitteilungen der einzelnen Autoren, die zum Teil ebenfalls kleinere Zusammenstellungen gegeben haben, verzichtet werden (Winnicott und Gibbs, Turnbull und McIntosh u. a.), zumal die Arbeiten im Literaturverzeichnis angeführt werden.

Die erste Gruppe der Encephalitisfälle betraf 11 Patienten, die in London bzw. seiner nächsten Umgebung Ende November und anfangs Dezember 1922 zum ersten Male geimpft wurden. Es waren sämtlich ältere Erstimpflinge (zwischen 6 und 22 Jahren), ihr Durchschnittsalter war etwas über 12 Jahre, darunter 8 weiblichen, 3 männlichen Geschlechts. Nach einer Inkubation von 7—13 Tagen (im Durchschnitt $10\frac{1}{2}$ Tage) erkrankten die Patienten unter nervösen Erscheinungen, die zum Teil als akute Polioencephalitis, zum Teil als Poliomyelitis und Meningitis gedeutet wurden. Die Mortalität war eine sehr große, 7 Fälle starben, 4 wurden geheilt. Turnbull, der die Sektion einiger

im London-Hospital verstorbenen Fälle ausführte, stellte als erster die Behauptung auf, daß ein Zusammenhang mit der Vaccination bestehe, da er — wie oben schon erwähnt — einen entsprechenden Fall 1912 beobachtet hatte.

Erst im Sommer und Herbst 1923 wurden weitere Fälle in anderen Teilen Englands beobachtet. Das hing wahrscheinlich mit der besonders großen Zahl von Impfungen zusammen, die wegen der starken Verbreitung der Pocken

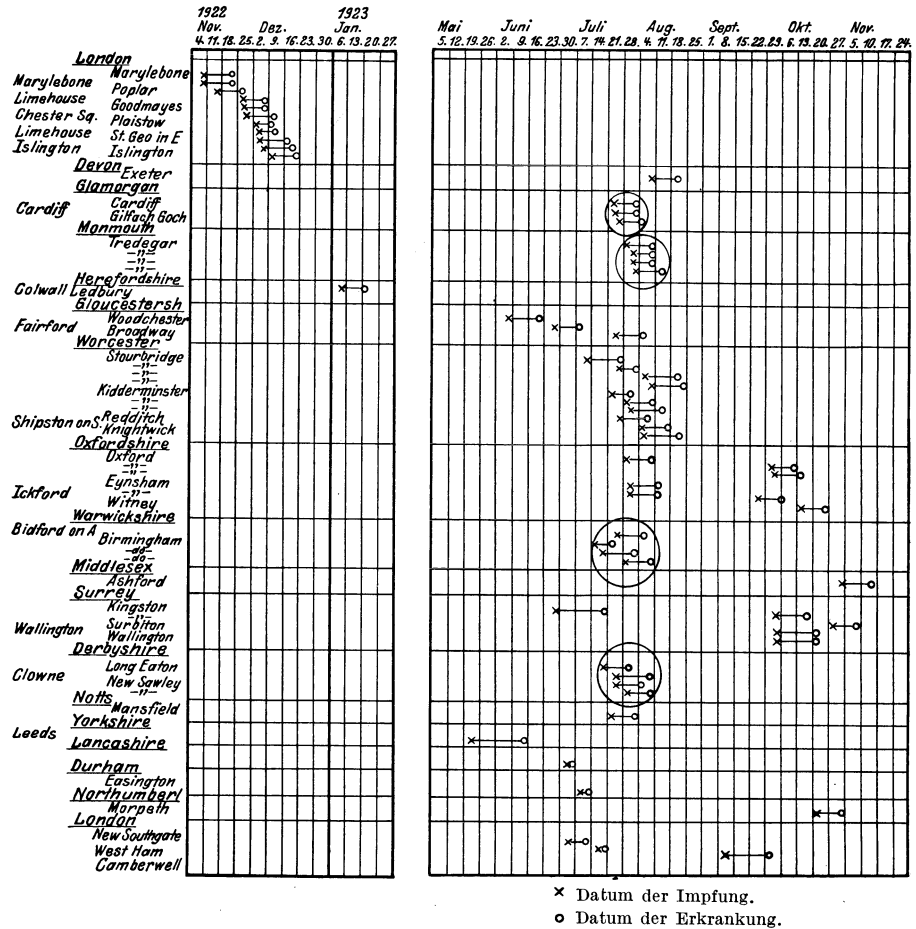


Abb. 36. Vaccinationsencephalitis in England (1922–23).

erfolgte. So waren damals in London 77 Fälle von Pocken mit 12 Todesfällen gemeldet! Die neuen Fälle von Vaccinationsencephalitis traten hauptsächlich in der Provinz auf, es waren im ganzen 50 Fälle. Davon fielen 31 in den Juli, während sich die übrigen ziemlich gleichmäßig auf die Monate Mai—Oktober verteilten. Ein weiterer Fall trat im Februar 1924 auf. Unter den 51 Fällen dieser zweiten Epidemie waren 32 weiblichen und 19 männlichen Geschlechts, davon starben 29 Fälle. Im ganzen war also die Letalität unter den 62 Fällen 58%! Die örtliche Verteilung dieser 2. Epidemiewelle ergab ein ziemlich gleichmäßiges Auftreten. Es wurden beobachtet in

Hereford	1 Fall	Devon	1 Fall
Glamorgan	3 Fälle	Monmouth	4 Fälle
Gloucestershire	3 Fälle	Worcestershire	10 Fälle
Oxfordshire	7 Fälle	Warwickshire	4 Fälle
Middlesex	1 Fall	Surrey	5 Fälle
Derbyshire	4 Fälle	Nottinghamshire	1 Fall
Yorkshire	1 Fall	Lancashire	1 Fall
Durham	1 Fall	Northumberland	1 Fall
London	3 Fälle		

Kamen mehrere Fälle in einem Orte vor, so war dies meist gleichzeitig, wie aus Abb. 36 hervorgeht. Von besonderer Bedeutung ist die Erkrankung von 2 Geschwisterpaaren. In Eynsham (Oxfordshire) erkrankten Bruder und Schwester, die an einem Tage von demselben Arzte geimpft wurden unter den typischen Erscheinungen am 12. Tage nach der Impfung. In entsprechender Weise erkrankten in Wallington (Surrey) ein Geschwisterpaar am 15. Tage nach der Impfung (Fälle 13, 14, 50 und 51 der englischen Statistik).

Die Altersverteilung der 2. Gruppe war zwischen 1 Monat und 50 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten stand im Schulalter, doch sind außer dem 1 Monate alten Kinde auch Patienten mit 3, 7, 13 und 17 Monaten vorhanden, was, entsprechend den weiteren Beobachtungen die vielfach geäußerte Anschauung widerlegt, daß Säuglinge nicht an Vaccinations-Encephalitis erkranken können. Eine genaue Altersverteilung ist aus Abb. 38 zu ersehen.

Besondere Aufmerksamkeit wurde auf das zeitliche Verhalten der Vaccinationsencephalitisfälle und ihres etwaigen Zusammentreffens mit Erkrankungen an echten Pocken, Poliomyelitis, Encephalitis lethargica sowie der Anzahl der ausgeführten Pockenschutzimpfungen gerichtet. In Tabelle 37, die wir dem Bericht des englischen Gesundheitsministeriums entnehmen, finden wir eine übersichtliche Darstellung aller in Betracht kommender Fälle. In Spalte A sind die Zahl der vom Oktober 1922 bis Dezember 1923 verbrauchten Pockenschutzimpfportionen angegeben. In Tabelle B befindet sich die Anzahl der Fälle mit Poliomyelitis, Polioencephalitis und Encephalitis lethargica, wobei die nervösen Erkrankungen, die zu den Impfschädigungen gerechnet werden können, besonders bezeichnet sind. In Tabelle C sind die Fälle von Poliomyelitis und Polioencephalitis nochmals getrennt angegeben, ebenso in Tabelle D die Fälle mit Encephalitis lethargica. In Tabelle E finden wir eine Zusammenstellung der in dieser Zeit aufgetretenen Pockenfälle (die Tabellen sind zusammengesetzt aus Tabelle 4a und 4b des englischen Berichts).

Aus der Zusammenstellung (S. 583) lassen sich 2 Perioden gehäufter Schutzimpfungen erkennen, nämlich November/Dezember 1922 und Juli 1923 (A). Diese letztere findet wohl ihren Grund in dem gehäuften Auftreten der Pocken im Juni und Juli 1923, bei denen bis zu 140 Fälle in einer Woche in England zu beobachten waren (E). Die Vaccinationsschädigungen, die in Tabelle B mitgeteilt werden, fallen zum Teil in die Perioden der gehäuften Schutzimpfungen (November—Dezember 1923) und Juni—August, bzw. Oktober—November 1923. Ihr Anteil an den nervösen Erkrankungen (Poliomyelitis, Polioencephalitis und Encephalitis lethargica) ist aber ein verhältnismäßig geringer. Auch im Vergleich zu der verhältnismäßig großen Zahl von Schutzimpfungen ist der Anteil an postvaccinalen Schädigungen nur sehr gering. Eine Beziehung

zu den Fällen mit Encephalitis lethargica (D) sowie mit denen von Poliomyelitis und Polioencephalitis, ist ebenfalls nicht vorhanden. Die postvaccinalen Schädigungen nervöser Art treten gewissermaßen zwischen diesen beiden Krankheits-typen auf, die Encephalitis lethargica-Epidemie ist im Abklingen, die Polio-myelitis und Polioencephalitis-Epidemie schließen sich an den Gipfel der post-vaccinalen Encephalitiden an. Dieser statistischen Erhebung entsprechen auch die Einzelbeobachtungen, die in keinem Falle direkte Beziehungen zwischen den verschiedenen Erkrankungen zeigten.

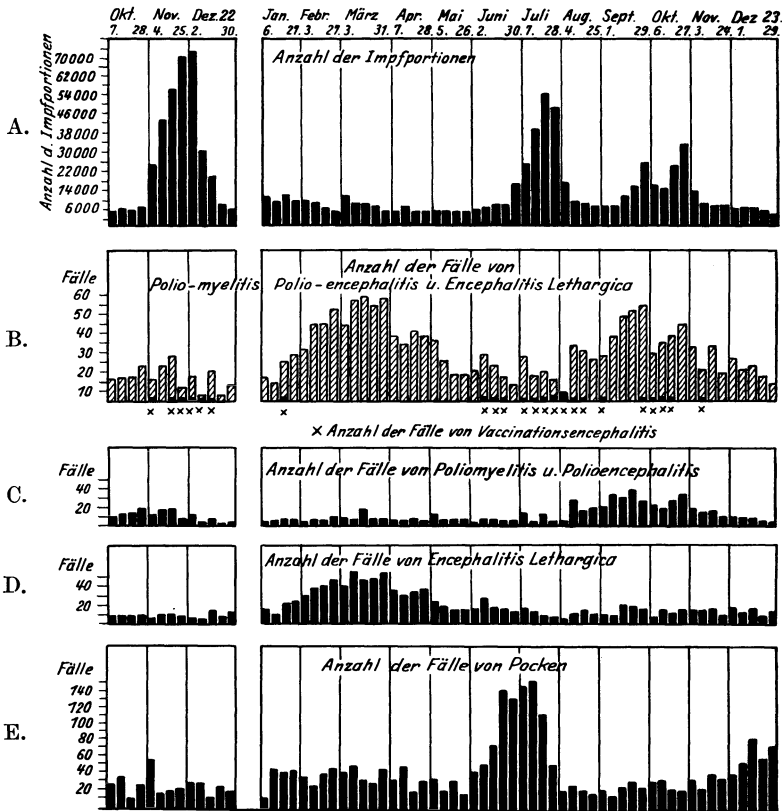


Abb. 37. Erkrankungen an Poliomyelitis, Polioencephalitis, Encephalitis lethargica und Vaccinationsencephalitis in England (1922-23).

Die Anzahl der postvaccinalen Komplikationen ergibt aber bei Einzelbeobachtung auch nicht in allen Fällen eine direkte Beziehung zu der Anzahl der Schutzimpfungen. Während sie in 27 verschiedenen Gegenden eine solche aufweist, werden 18 andere Gegenden angeführt, in denen zeitweise eine außerordentlich starke Impftätigkeit vorhanden, ebenso ein gehäuftes Auftreten von Pocken zu beobachten war, ohne daß ein einziger Fall von postvaccinaler Encephalitis zur Beobachtung gelangte.

Der englische Bericht betont mit Recht, daß die Bezeichnung „Encephalitis“ nur für einen Teil der Fälle zutrifft, sodaß man besser von „nervösen Erkrankungen im Anschluß an die Vaccination“ spricht, da auch andere Formen

(Meningitis, Poliomyelitis) in die Kategorie der postvaccinalen Schädigungen einzubeziehen sind, wenn die sonstigen Voraussetzungen (typische Inkubationszeit) nach vorhergehender Schutzpockenimpfung bei vorher gesunden Kindern zutreffen. Auch für die Beurteilung der sogenannten Vaccinationsencephalitis in Deutschland muß dieser Maßstab angelegt werden, wie wir an unserem eigenen Material noch nachzuweisen haben.

Die Inkubationszeit der 62 Fälle von postvaccinaler Encephalitis beläuft sich auf 2—26 Tage nach der Impfung. Wir glauben, daß dieser Termin vielleicht etwas zu weit geht, doch spielt dies praktisch keine große Rolle, da nur 6 Fälle außerhalb einer Inkubationszeit von 7—15 Tagen liegen. Die Inkubationszeit betrug nämlich nach dem englischen Bericht bei

2 Fällen	2 Tage	18 Fällen	12 Tage
1 Fall	4 „	7 Fällen	13 „
3 Fällen	7 „	2 Fällen	14 „
1 Fall	8 „	1 Fall	15 „
2 Fällen	9 „	1 Fall	18 „
6 Fällen	10 „	1 Fall	23 „
16 Fällen	11 „	1 Fall	26 „

Die Mehrzahl der Fälle erkrankte also am 11. und 12. Tage nach der Impfung.

Weitere Fälle wurden beobachtet im Mai 1925 bis Februar 1926, darunter ein 2 Monate altes, ein 3 Monate altes, ein 5 Monate altes und ein 10 Jahre altes Kind.

Im Anschluß an eine Umfrage des englischen Gesundheitsministeriums wurden bis Ende Oktober 1927 40 weitere Fälle gemeldet, von denen aber nur 25 als sichere postvaccinale Schädigungen anerkannt wurden. 5 dieser Fälle wurden noch im Jahre 1926 beobachtet, die übrigen 20 Fälle in den ersten 9 Monaten des Jahres 1927.

Auch diese Epidemie zeigt einige Besonderheiten. So konnte man 3 Gruppen unterscheiden, nämlich eine sog. „isolierte“ Gruppe mit 14 Fällen, die Sheffieldgruppe mit 5 Fällen und die Monmouth-Glamergon-Gruppe mit 6 Fällen. Die Sheffieldgruppe wurde im Januar innerhalb 12 Tagen beobachtet, die Monmouth-Glamergon-Gruppe im März innerhalb 16 Tagen. Unter den 25 Patienten waren 11 männlichen und 14 weiblichen Geschlechts, das Alter betrug 2 Monate bis 24 Jahre. 13 Patienten erholten sich innerhalb 7 Tagen bis 7 Wochen, davon einer nicht vollständig, 12 Fälle starben innerhalb 7 Tagen bis 3 Wochen. Unter den 27 Fällen waren 21 zum ersten Male geimpft, während 3 Fälle sicher und ein weiterer angeblich revacciniert waren.

Das klinische Bild der letzten 25 Fälle war durchaus einheitlich. In allen Fällen erkrankten die Patienten akut mit Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, starker Benommenheit, vereinzelt auch Lähmungen und Strabismus, ein Befund, der nach Angabe der englischen Untersuchungskommission nur als eine Encephalitis gedeutet werden konnte. Die Lumbalpunktion ergab außer einem häufig erhöhten Druck keinen pathologischen Befund, auch nicht bei bakteriologischer Untersuchung. 12 Patienten konnten später nachuntersucht werden. Nur 7 Fälle waren völlig geheilt, bei 3 Fällen zeigten sich Intelligenzstörungen, bei 1 Patienten traten nach 12 Monaten erneut encephalitische Erscheinungen auf, wie dies ja auch bei der chronischen Encephalitis (siehe dort) gelegentlich zu beobachten ist.

Von November 1922 bis Oktober 1927 waren nach dem Bericht des englischen Gesundheitsministeriums im ganzen 93 Fälle in England und Wales an postvaccinalen Komplikationen nervöser Art (sog. Encephalitis) erkrankt.

Die Altersverteilung dieser Fälle war folgende:

Alter (Jahre)	Zahl der Erkrankten	Alter (Jahre)	Zahl der Erkrankten	Alter (Jahre)	Zahl der Erkrankten	Alter (Jahre)	Zahl der Erkrankten
0—1	9	8	12	16	—	24	2
1	3	9	5	17	1	25—30	—
2	—	10	6	18	1	30—40	—
3	1	11	6	19	1	42	1
4	—	12	8	20	2	45	1
5	1	13	5	21	1	50	1
6	5	14	3	22	1		
7	11	15	4	23	2	Total	93

Die Mehrzahl der Erkrankungen fällt also bei der englischen Epidemie in das Schulalter, 55 Patienten waren zwischen 7 und 15 Jahren. Im ersten Lebensjahre waren immerhin 9 Kinder! Da in England ein absoluter Impfwang (Gewissensklausel!) nicht besteht, so ist die Altersverteilung nicht ohne weiteres in Beziehung zu bringen mit dem Impfalter, zumal in den Zeiten gehäufte Pockenfälle auch Kinder geimpft werden, die sonst wohl nicht geimpft worden wären. Im allgemeinen erfolgt allerdings die Schutzimpfung bei den Impfanhängern meist im Alter von 6 Monaten. Unter 1 066 758 Impfungen zwischen 1924 und 1926 wurden 674 858 (= 63,3%) unter 1 Jahre geimpft. In Holland, vor allem aber in Deutschland ist das Impfalter im allgemeinen ein anderes. Wahrscheinlich ist dies der Grund, warum wir, wie noch gezeigt werden wird, in diesen Ländern eine andere „Altersdisposition“ der nervösen Impfschäden zu beobachten haben (s. Abb. 38 S. 593).

Nach der ausführlichen Schilderung der englischen Epidemie soll nun die holländische Epidemie beschrieben werden.

Wir verfügen zur Zeit noch nicht über einen offiziellen Bericht der holländischen Regierung, so daß wir auf die in den Fachzeitschriften angegebenen Berichte der einzelnen Autoren angewiesen sind (Aldershoff, Bouwdijk-Bastiaanse, Terburgh, Bijl, Bouman, Bok, Brouwer, van Lookeren, Prakken, Wiersma, De Haas, Scheltema, Frenkel). Besonderen Dank schulde ich Herrn Scheltema, der mir auch brieflich wichtige Aufschlüsse gab.

Auch in der deutschen Literatur finden sich mehr oder weniger ausführliche Angaben über die holländische Epidemie, so besonders bei Gins in den Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsblattes 1928, der persönliche Ermittlungen bei dem Leiter des holländischen Gesundheitswesens Dr. Terburgh anstellte und so, eine gute Übersicht über das Auftreten der postvaccinalen Encephalitis in Holland geben konnte.

Gins hat übrigens schon 1923 ohne Kenntnis der Encephalitis-Erkrankungen in England in einer kurzen Mitteilung die Möglichkeit betont, daß auch die Vaccination, wie jede andere Infektionskrankheit, gelegentlich eine Encephalitis verursachen könnte.

Die ersten Mitteilungen über Fälle von Vaccinationsencephalitis stammen von Bouwdijk-Bastiaanse, der 1923 in Paris dieses eigenartige Krankheits-

bild beschrieb. Der erste Fall wurde im Juli 1923 beobachtet, weitere 4 Fälle im August 1923 bis August 1924. Nach diesen vereinzelt Beobachtungen trat nun aber eine Steigerung auf 38 Fälle bis August 1926 auf, der noch weitere 52 Fälle bis August 1927 folgten. Im weiteren Verlauf wurden noch 16 Fälle festgestellt und zwar bis zum Februar 1928. Die Fälle ergänzen sich aber nach den von Gins vorgenommenen Ermittlungen noch um weitere 50 Fälle, so daß also im ganzen etwa 200 Patienten an encephalitischen Erscheinungen im Anschluß an die Pockenschutzimpfung erkrankten. Die Letalität war eine außerordentlich hohe. Nicht weniger als 30% der Patienten starben. Nachträglich ließ sich noch ein Fall feststellen, der schon 1903 unter denselben Erscheinungen erkrankte. Zwischen 1903 und 1923 wurden aber keine entsprechenden Beobachtungen gemacht.

Die Patienten erkrankten meist unter denselben Erscheinungen, nämlich unter Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und zunehmender Schläfrigkeit, die sich bis zu tiefer Somnolenz steigerte. Auch Krämpfe wurden vielfach beobachtet, zum Teil waren sie einseitig, bzw. doppelseitig. Babinski war fast stets positiv, auch Lähmungen wurden gelegentlich beobachtet, dagegen niemals Augenmuskellähmungen wie etwa bei der Encephalitis lethargica. Der Liquor zeigte mit seltenen Ausnahmen (geringe Zellvermehrung) keinen pathologischen Befund. Auch bakteriologisch war er ohne Besonderheiten. Die Vaccine stammte von verschiedenen Tieren, sie wurde aus den Impfanstalten von Amsterdamm, Rotterdam und Groningen bezogen. Bemerkenswerterweise bestand keine Abhängigkeit der encephalitischen Komplikationen von der Stärke der Impfreaktion, eine Beobachtung, die auch in allen anderen Ländern gemacht wurde.

Eine Übersicht über die Epidemiologie der postvaccinalen Encephalitis in Holland verdanken wir Terburgh, die wohl als der offizielle Bericht des holländischen Gesundheitsministeriums gewertet werden darf. Die Fälle verteilten sich (einschließlich Juli 1927) folgendermaßen:

(Die Sterbefälle sind eingeklammert.)

	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni
1923	—	—	—	—	—	1 (1)
1924	—	—	2 (1)	—	—	—
1925	2 (2)	4 (2)	20 (6)	5 (2)	—	2 (1)
1926	1 (1)	4 (1)	10 (2)	2 (—)	1	3 (1)
1927	2 (1)	2 (1)	14 (5)	7 (2)	5	5 (1)
	5 (4)	10 (4)	46 (14)	14 (4)	6 (—)	11 (4)
	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
1923	—	—	—	—	—	—
1924	1	—	5 (2)	—	—	—
1925	—	—	2 (1)	2 (2)	—	—
1926	4	2	4	4 (1)	—	—
1927	7 (2)	—	—	—	—	—
	12 (2)	2	11 (3)	6 (3)	—	—

Nach dieser 1927 erschienenen Liste waren es also 123 Fälle, von denen 38 = 30,9% gestorben sind. Der Höhepunkt der Epidemie war während der Jahre 1925—1927 im Monat März zu beobachten, was wohl damit zusammenhängt, daß in diesem Monat die meisten Impfungen vorgenommen wurden. Die monatlich verbrauchten Mengen an Impfstoff waren:

	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni
1924	—	—	—	—	—	—
1925	11 560	23 099	57 696	40 851	23 293	19 062
1926	13 452	31 540	67 284	31 926	21 529	21 220
1927	18 233	19 654	58 783	26 316	22 372	21 447
	43 245	74 293	183 763	99 093	67 194	61 729

	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
1924	—	16 056	23 410	21 692	7 986	6 517
1925	18 339	14 528	26 777	22 054	9 452	6 202
1926	20 650	15 518	25 939	24 466	16 122	23 885
1927	19 736	—	—	—	—	—
	58 725	46 102	76 126	68 212	33 560	36 604

Die örtliche Verteilung der Fälle zeigt, wie auch bei der englischen Epidemie, erhebliche Verschiedenheiten. Betrachtet man die einzelnen Gemeinden nach ihrer Bevölkerungsdichte geordnet, so ergeben sich folgende Beziehungen:

Gemeinden	Bevölkerungszahl am 1. Januar 1927	Encephalitisfälle	Sterbefälle	Morbidität auf 1 Mill. Einwohner	Mortalität auf 1 Mill. Einwohner
Mit mehr als 100 000 Einwohner	1 849 207	20	3	11	1,6
Mit 20 001 bis 100 000 Einwohner	1 639 983	17	5	10	3,5
5 001 bis 20 000 Einwohner	2 168 486	28	10	13	4,6
unter 5 000 Einwohner	1 868 930	59	20	32	10,7
Holland	7 526 606	124	38	16	5,0

(Die Fälle vor dem 1. August 1924 sind nicht mitgerechnet.)

Demnach wurden die meisten Fälle von Encephalitis in den kleineren Gemeinden beobachtet, vor allem in den Gemeinden unter 5000 Einwohnern. Die Großstädte blieben verhältnismäßig frei. Auch die Verteilung in den einzelnen Provinzen zeigte große Schwankungen. Sie betrug zwischen 52 und 2 Fälle auf 1 000 000 Einwohner.

Provinz	Bevölkerungszahl am 1. Januar 1927	Encephalitisfälle		Anzahl der Impf. im Jahre 1925 auf 1000 Einwohner
		absolut	auf 1000000 Einwohner	
Zeeland	249 991	13	52	19,70
Friesland	401 388	15	37	23,29
Groningen	388 846	14	36	23,22
Noord-Holland	1 420 098	29	20	19,25
Gelderland	798 580	13	16	22,49
Zuid-Holland	1 844 536	23	12	22,25
Oberijssel	483 185	5	10	23,32
Drenthe	222 785	2	9	27,85
Utrecht	384 574	3	8	21,20
Noord-Brabant	823 863	6	7	24,86
Limburg	508 760	1	2	26,41
Holland	7 526 606	124	16	22,48

Außer der regionären Verschiedenheit der Häufigkeit der Encephalitisfälle geht aus dieser Zusammenstellung auch hervor, daß, wie zu erwarten war, keine absolute Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen besteht. So hat Zeeland mit 52 Encephalitisfällen auf 1 000 000 Einwohner beinahe die geringste Anzahl der Impfungen (19,70 auf 1000 Einwohner), während die Provinz Limburg mit der annähernd größten Zahl an Impfungen (26,41 auf 1000 Einwohner) die geringste Anzahl an Encephalitisfällen aufweist.

Ähnlich, wie wir bei der englischen Epidemie eine Reihe von dicht hintereinander folgenden Fällen in einem örtlich begrenzten Bezirk beobachten konnten, finden sich auch hier entsprechende Fälle, die gleichzeitig in einer Gemeinde vorkamen. Da diese Fragen für die Beurteilung der Ursache der postvaccinalen Schädigungen von wesentlicher Bedeutung sind, soll die Zusammenstellung Terburghs hier ebenfalls mitgeteilt werden.

Gemeinden	Anzahl der Einw. am 1. Januar 1926	Datum der Impfung
Rotterdam	552 347	2 Fälle am 25. 10. 1926
s'Gravenhage	398 416	2 Fälle am 3. 5. 1927
Groningen	97 920	2 Fälle am 23. u. 29. 1. 1925
Nijmegen	74 832	1 Fall am 2. 5. u. am 4. 5. 1927
Beverwijk	9 254	2 Fälle am 16. 9. 1924
Goes	8 651	1 Fall am 22. 6. 1927, 3 Fälle am 2. 7. 1927
Texel	7 281	2 Fälle am 20. 3. 1925, 1 Fall am 11. 3. 1926 1 Fall am 4. 3. 1927
Drachten	7 214	2 Fälle am 5. u. 13. 3. 1925, 1 Fall am 5. 4. 1927
Oosterend	5 082	2 Fälle am 2. 3. 1926
Klundert	4 715	1 Fall am 7. 4. 1925, 2 Fälle am 26. u. 27. 2. 1926
Hattem	4 329	3 Fälle am 23. 3. 1927
Wormer	3 766	2 Fälle am 10. 3. 1925
Tholen	3 124	2 Fälle am 16. 9. 1924, 1 Fall am 12. 3. 1925 1 Fall am 18. 6. 1925, 1 Fall am 23. 2. 1927
Herwijnen	1 928	2 Fälle am 7. 3. 1925
Hardegarijp- Bergumerheide	1 123	2 Fälle am 24. 2. 1925, 1 Fall am 25. 2. 1925
Jisp	774	1 Fall am 12. 3. 1925, 2 Fälle am 18. 3. 1925

Man ersieht aus dieser Zusammenstellung, daß auffallenderweise in den kleinsten Gemeinden mehrfach an demselben oder folgenden Tage Fälle zur Beobachtung kamen, was für den unbefangenen Beobachter zunächst die Annahme eines regionären, infektiösen Virus nahelegt.

Eine weitere Eigentümlichkeit dieser Epidemie ist das mehrfache Vorkommen der Vaccinationsencephalitis in einer Familie und zwar im Abstand von 2 bis 3 Jahren! Gegenüber der Annahme einer „familiären Disposition“ scheint mir die Möglichkeit der Persistenz eines infektiösen Virus, sei es bei einem Bacillenträger oder lokal gebunden (vgl. den Tetanuserreger!) gegeben.

Die Inkubationszeit bei den einzelnen Fällen wechselte zwischen 5 und 34 Tagen. Im einzelnen war sie nach Terburgh:

Tage	Fälle	(Todesfälle)	Tage	Fälle	(Todesfälle)
5	1	(1)	15	2	(1)
7	3	(—)	16	1	(—)
8	4	(—)	17	3	(—)
9	6	(2)	18	2	(—)
10	19	(2)	19	1	(—)
11	30	(12)	23	1	(—)
12	30	(16)	28	1	(—)
13	12	(2)	34	1	(—)
14	6	(—)	unbekannt	1	(—)

In der Mehrzahl der Fälle (124) betrug der Inkubationstermin also 8—14 Tage, während die übrigen 20 Fälle sich auf die früheren bzw. späteren Termine verteilten. Dabei erscheint uns der Termin bis zum 34. Tage nach der Vaccination im Vergleich mit unserer deutschen Statistik reichlich weit gegriffen.

Die Altersdisposition und ihre Beziehungen zur Anzahl der vorgenommenen Impfungen ergeben sich aus einer weiteren Tabelle von Terburgh.

Alter	Anzahl der Fälle	Anzahl der Impfungen pro Lebensalter				1 Fall pro Anzahl der Impfungen
		1924	1925	1926	Total	
0—1	1	9 989	8 419	8 997	27 405	27 405
1—2	1	59 721	58 967	60 570	179 258	4 268
2—3	7					
3—4	34					
4—5	27	79 936	85 642	87 845	253 423	3 208
5—6	37					
6—7	15					
7—12	1	11 499	11 072	12 774	35 345	35 345

Die höchste Zahl von Vaccinationsencephaliden findet man demnach zwischen 3 und 6 Jahren. Während dieser Zeit finden auch die meisten Impfungen statt, so daß sich daraus ungezwungen die andersartige „Altersdisposition“ als in England und um dies schon hier zu erwähnen — auch in Deutschland — ergibt. Andererseits bleibt natürlich das Verhältnis der Anzahl der Erkrankungsfälle pro Anzahl der Impfungen nicht konstant, sondern steigt mit der Anzahl der Erkrankungsfälle an, wie dies auch in England zu beobachten war.

Bowdijk-Bastiaanse, Bijl und Terburgh halten es nicht für ausgeschlossen, daß gewisse Beziehungen der Vaccinationsencephalitis zu der Encephalitis lethargica bestehen, da beide Erkrankungen im März die höchste Spitze

zeigen und außerdem Fälle in einzelnen Gemeinden vorkamen, in denen auch die Encephalitis lethargica beobachtet wurde. Diese Anschauung widerspricht den Erfahrungen in England und in Deutschland, wo keinerlei Anhaltspunkte für eine ätiologische Beziehung der beiden Krankheiten gefunden wurden. Wir werden auf diese Frage noch andernorts zurückkommen.

Bevor wir auf das Vorkommen der Vaccinationsencephalitis in Deutschland eingehen, sollen noch die Fälle erwähnt werden, die in anderen Ländern beobachtet wurden. Ein Teil der Fälle ist ebenfalls veröffentlicht, andere hingegen wurden mir auf Grund einer Rundfrage brieflich mitgeteilt. Alle diese Fälle, auf deren Einzelheiten im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden kann, verliefen analog den unter dem Bild der „Vaccinationsencephalitis“ in England und Holland beschriebenen Erkrankungen. Auch hier stand der Zusammenhang mit der Vaccination, soweit er bisher als bewiesen angesehen werden kann, außer jedem Zweifel. Die klinischen Symptome, sowie die Inkubationszeit entsprachen in jeder Hinsicht den beschriebenen Fällen. Sie traten aber meist sporadisch auf, soweit man aus dem Nichtbekanntwerden weiterer Erkrankungen diesen Schluß ziehen darf.

An erster Stelle seien hier die Beobachtungen von Lucksch erwähnt, der unabhängig von den Beobachtungen in Holland und England schon 1923 und 1924 bei 7 Fällen (in Kärnten und Böhmen) den Zusammenhang zwischen dieser Form der Encephalitis und der Vaccination erkannte und sie auf Grund seiner pathologisch-anatomischen Untersuchungen zu klären versuchte. Er legte sich dabei nicht einseitig auf die „Encephalitis“ fest, sondern unterschied bei den nervösen Impfschädigungen Erkrankungen der Hüllen allein (Meningitis serosa) und solche des Gehirns mit den verschiedensten encephalitischen Erscheinungen einschließlich der unter dem Bild der Poliomyelitis auftretenden Rückenmarkserkrankungen. Annähernd gleichzeitig beobachtete Leiner 3 Fälle zwischen 7 und 10 Jahren, von denen einer außer einer Meningo-Encephalitis noch eine periphere einseitige Ulnarisparese zeigte, so daß es sich wohl um eine Meningo-Encephalitis-Myelitis disseminata und eine Neuritis ulnaris handelte. Die Inkubation bei seinen Fällen betrug 14 Tage. Aus der Pirquetschen Klinik stammen 3 Beobachtungen aus den Jahren 1926 und 1928 bei Kindern zwischen $4\frac{1}{4}$ und 10 Jahren, die am 10.—15. Tage nach der Impfung erkrankten und nach kurzer Zeit wieder in Heilung übergingen. Weitere 3 Fälle aus Wien teilte mir Knöpfelmacher mit. Sie betrafen Kinder zwischen 5 und 7 Jahren, die 11—14 Tage nach der Impfung erkrankten. Ein Fall (aus dem Jahre 1925) starb am 4. Krankheitstage und wurde von Kraus histologisch untersucht. Ein anderer Fall (1928) starb am 10. Tage, während der dritte Fall aus demselben Jahre geheilt wurde.

In der Schweiz kamen ebenfalls 2 Fälle zur Beobachtung. Dem Bericht des Eidgenössischen Gesundheitsamtes vom 10. Januar 1925 ist zu entnehmen, daß im Oktober in Pruntrut 2 Kinder von 6 und 8 Jahren 10 Tage nach der Impfung unter schweren Erscheinungen des zentralen Nervensystems erkrankten. Das eine Kind starb, das andere Kind zeigte schon nach 5 Tagen eine Besserung und wurde geheilt. Eine Sektion des ersten Falles fand nicht statt. Die Fälle wurden von Stooss und Stiner beobachtet. Mit derselben Lymphe wurden 25000 Menschen, davon 700 in Pruntrut geimpft, ohne daß eine weitere Schädigung beobachtet wurde. Nach einer brieflichen Mitteilung

des Eidgenössischen Gesundheitsamtes (16. 1. 1929) sowie von Sobernheim (vom 8. 1. 1929) sind weitere encephalitische Erkrankungen nach Vaccination seither in der Schweiz nicht mehr gemeldet worden, doch sind nach der Ansicht von Sobernheim möglicherweise etwa noch 3—4 ähnliche Fälle vorgekommen.

Weitere Beobachtungen wurden von Gioseffi (Istrien) bei einem 8 Monate alten Brustkind am 5. Tage nach der Impfung mitgeteilt, ferner von Mikulowski bei einem 13 Monate und einem 8 Monate alten Kinde, sowie von Bogdanovicz (Polen) bei einem 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde. In Schweden wurde nach einer brieflichen Mitteilung von Wallgren bisher 1 Fall bei einem 7jährigen Mädchen beobachtet, das am 7. Tage nach der Impfung unter typischen Erscheinungen erkrankte (Juni 1927) und nach einigen Wochen wieder geheilt entlassen wurde. Aus Bulgarien teilte mir Wateff einen entsprechenden Fall bei einem 10 Monate alten Knaben mit, bei dem es erst allmählich zu einer Besserung kam. Takuma (Japan) teilte mir (mündlich) mit, daß er ebenfalls 1928 2 Fälle von Vaccinations-Encephalitis im ersten Lebensjahr beobachtet hat, von denen der eine zunächst einen tetaniformen Charakter hatte und bei dem erst die weitere Entwicklung des Krankheitsbildes die Diagnose „Encephalitis“ sicherte. Ein besonderes Interesse verdient eine Beobachtung von Kollár aus Budapest, die bei einem 20 Monate alten Kind nach der intracutanen Vaccination nach Leiner eine über Wochen sich hinziehende Encephalo-Meningitis sah, die allmählich in Heilung überging. Es ist dies meines Wissens der einzige Fall einer postvaccinalen Schädigung, die sich im Anschluß an die intracutane Impfung ereignete. Sämtliche andere Fälle wären cutan geimpft. Da die intracutane Impfung aber nur verhältnismäßig selten vorgenommen wird, so ist diese Beobachtung besonders wertvoll, da sie zeigt, daß auch diese Methode unter Umständen eine postvaccinale nervöse Komplikation nicht zu verhindern vermag.

Die hier angeführten Fälle können natürlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen, sie sind nur im positiven Sinne zu verwerten und auch da nur unter Berücksichtigung der Möglichkeit, daß noch weitere Fälle vorgekommen, bzw. mitgeteilt wurden, deren Kenntnis mir fehlt.

Besonders wichtig wären nun noch Beobachtungen, die uns einen Überblick darüber verschaffen könnten, daß die postvaccinalen Schädigungen in anderen Ländern nicht vorgekommen sind. Von diesem Gesichtspunkte aus sind einige briefliche Mitteilungen vielleicht von Interesse, die ich auf eine Umfrage bei einigen Pädiatern außerdeutscher Länder erhalten habe.

So teilten mir z. B. Schick (Dezember 1928) aus New-York mit, daß seines Wissens derartige Fälle in Amerika noch nicht beobachtet worden sind, während andererseits Fälle von Masernencephalitis, also ebenfalls parainfektiose Encephaliden auch dort vorgekommen sind. Sobel (New York), der über eine sehr große Impferfahrung verfügt, hat ebenfalls niemals einen sicheren Fall von Vaccinationsencephalitis beobachtet (Briefliche Mitteilung).

De Witt H. Sherman beschreibt in der „Vaccination“ in Abts. Pediatrics Bd. 6. den Tetanus als eine der wichtigsten Komplikationen der Vaccination. Er fand ihn bei Impfungen in nichtöffentlichem Termin 13mal bei 500 000 Impfungen. Von 1904—1913 wurde 41 Fälle bei 31 Millionen Impfungen beobachtet.

Elgin berichtet über 82 Fälle von postvaccinalem Tetanus, von denen beinahe alle gestorben sind. Auffallend war dabei, daß dieser „Tetanus“ sich erst 2 Wochen oder später nach der Vaccination entwickelte, also eine außerordentlich lange Inkubationszeit für Tetanus. Da außerdem auch mit Lymphen, die künstlich mit Tetanuskeimen infiziert waren, die gegen Tetanus sehr empfindlichen Versuchstiere (Meerschweinchen, Rhesusaffen) gegen jede Erwartung nicht an Tetanus erkrankten (angeblich infolge der hohen Acidität der Lymphe, Anderson), soll doch bei Berücksichtigung der Ähnlichkeit mit dem echten Tetanus die Frage aufgeworfen werden, ob nicht auch ein Teil der „postvaccinalen Tetanuserkrankungen“ encephalitischer Art waren¹.

Ihsan Hilmi (Januar 1929) teilte mir aus Konstantinopel mit, daß auch dort bisher mit Ausnahme eines fraglichen Falles in Angora kein sicherer Fall von Vaccinationsencephalitis beobachtet wurde.

Lepski (Kasan) schrieb mir, daß er, trotzdem infolge häufiger Pockenepidemien die dortige Bevölkerung zwangsweise und ohne Rücksicht auf sonstige Erkrankungen durchgeimpft wird, niemals eine Vaccinationsencephalitis beobachten konnte.

Wie schon erwähnt, dürfen derartige negative Befunde nicht überwertet werden, doch sind sie als Einzelbeobachtung zweifellos von Interesse.

Aus den bisherigen Mitteilungen geht hervor, daß die sogenannte Vaccinationsencephalitis, die ein gut abgrenzbares Krankheitsbild darstellt, in den letzten Jahren gehäuft vorkam — oder *sit venia verbo* — beobachtet wurde. Vereinzelt wurden auch schon früher nervöse Impfschäden gesehen, doch wurde diesen nicht die Bedeutung zugelegt, die eine Häufung derartiger Fälle, die zum Teil z. B. in Holland und England einen epidemischen Charakter annahmen, mit sich bringen mußte. Dazu kam, daß ja zunächst das neue Krankheitsbild der epidemischen Encephalitis mit seinen schweren Folgen, nach ihrem Abklingen das gehäufte Auftreten der parainfektösen Encephaliden sowie die sporadischen Encephalitisfälle die Aufmerksamkeit in allen Ländern auch auf diese Abart der Encephalitis richten mußte, deren Komplikation vor allem darin bestand, daß sie im Anschluß an die „künstliche Infektion“ der Vaccination entstand.

Von besonderer Bedeutung war daher für uns die Frage, ob und in welcher Anzahl man auch bei uns in Deutschland derartige Fälle von nervöser Impfschädigung zu beobachten Gelegenheit hatte. Diese Frage ist um so schwerwiegender, als man dabei gezwungen ist, den unbestrittenen Wert der Pockenschutzimpfung und die etwaige Schädigung gegeneinander abzuwägen.

Von seiten des Reichsgesundheitsamtes wurden daher Schritte unternommen, die zu einer Klärung dieser Frage führen sollten und über Mittel und Wege beraten, die eine Gefährdung und Beunruhigung weiter Kreise verhindern. Die erste Voraussetzung war zunächst eine möglichst lückenlose Kenntnis aller

¹ Inzwischen wurden auch in Amerika Fälle von postvaccinaler Encephalitis beobachtet. So beschreiben Fulgham und Beykirch einen Fall bei einem 6jährigen Knaben, der im Dezember 1928, 13 Tage nach der Impfung erkrankte und 5 Tage später starb. Die Sektion bestätigte den klinischen Befund. Auch Flexner berichtet über eine Anzahl von Fällen, darunter 4 aus Baltimore, und betont, daß die bisherige Anschauung, daß diese Krankheit auf Europa beschränkt sei, nicht berechtigt ist [J. amer. med. Assoc. 92, 1427 bzw. 2190 (1929)].

in Betracht kommender Fälle, sodann die Frage nach den Ursachen dieser eigenartigen Impfschädigung, die durch weitere Beobachtungen am Krankenbett, zum Teil aber nur auf dem Wege des Tierversuchs geklärt werden kann.

Abgesehen von vereinzelt Mitteilungen in der Fachpresse (von Mallinckrodt, Oesterreicher, Warschauer, Fiedler, Keller) ist es vor allen Dingen die Inaugural-Dissertation von Kaute „Über Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Schutzpockenimpfung“, die auf Grund des Aktenmaterials des Reichsgesundheitsamtes vom Jahre 1912 ab die Impfschädigungen gesammelt bringt. Weiterhin hat Gins im Reichsgesundheitsblatt 1928 Stellung zu den in Deutschland beobachteten Fällen genommen. Einer persönlichen Mitteilung von Gins verdanke ich noch außerdem Angaben über weitere Fälle bis zum Jahre 1928.

Die Mitteilungen des Reichsgesundheitsamtes über die Arbeiten von Kaute und Gins beruhen auf den Meldungen der Impfärzte sowie der Ärzte, die sonst die Impfung ausführen. Nach meinen eigenen Beobachtungen glaubte ich, Grund zu der Annahme zu haben, daß nur ein Teil der Fälle dem Reichsgesundheitsamte gemeldet wurde und so zur allgemeinen Kenntnis gelangte. Die Beobachtungen von 3 Fällen, die ich in Düsseldorf machte, bestärkten mich in der Anschauung. Ich habe daher eine Umfrage zunächst an eine größere Anzahl von Mitgliedern der rheinisch-westfälischen Gesellschaft für Kinderheilkunde gerichtet und erhielt so Kenntnis von einer weiteren Anzahl von Fällen, die zum Teil in der nächsten Nähe von Düsseldorf vorgekommen sind. Ermutigt durch diese Beobachtungen wandte ich mich in einer neuen Umfrage an eine weitere Anzahl von Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. Im ganzen habe ich die Umfrage an 150 Fachärzte ergehen lassen und in 130 Fällen eine Antwort erhalten.

Das Ergebnis meiner Untersuchung war insofern überraschend, als ich eine große Anzahl von Fällen (mit Krankengeschichten bzw. Sektionsbefund)

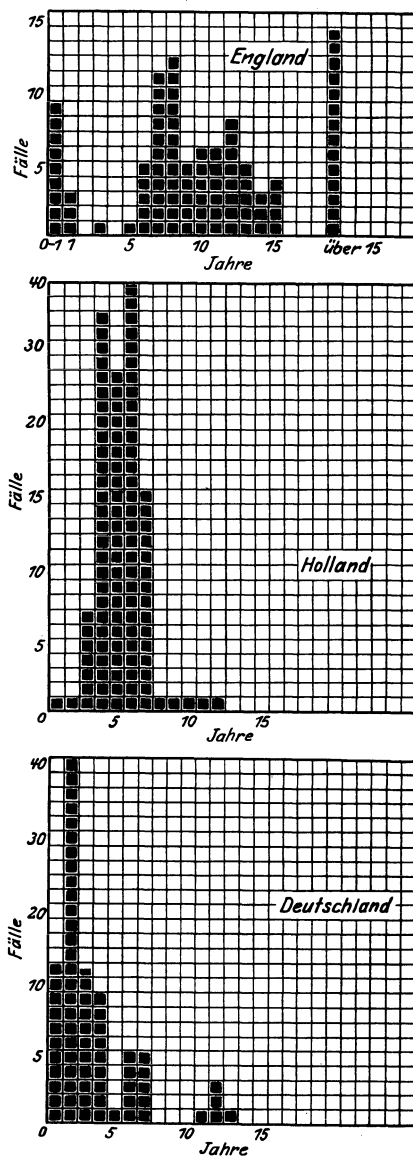


Abb. 38. Altersverteilung der Fälle von Vaccinationsencephalitis.

mitgeteilt bekam, die eine, wenn auch nicht absolute, Übersicht über sämtliche Fälle von nervöser Impfschädigung ergab. Ich habe in einer Tabelle sämtliche Fälle, soweit sie mir aus der Literatur, aus den Akten des Reichsgesundheitsamtes (Kaute, Gins) und aus den mir zugegangenen brieflichen Mitteilungen

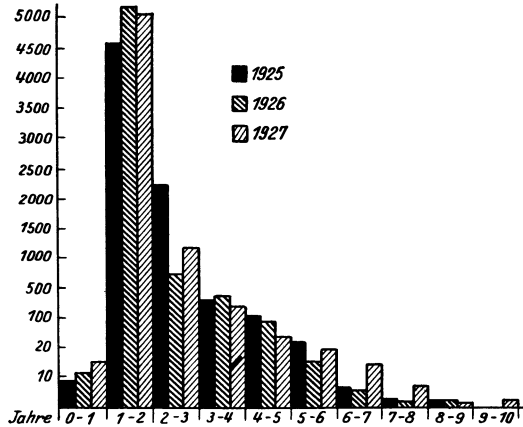


Abb. 39. Impfalzer bei der Erstvaccination. (Düsseldorf 1925–1927.)

bekannt wurden, zusammengestellt. Im ganzen habe ich 89 Fälle von postvaccinaler Schädigung im Sinne einer Vaccinationsencephalitis zusammengestellt, davon 11 Fälle aus der Literatur, 37 Fälle aus den Akten und 39 Fälle, die mir durch briefliche Mitteilungen bekannt wurden, sowie

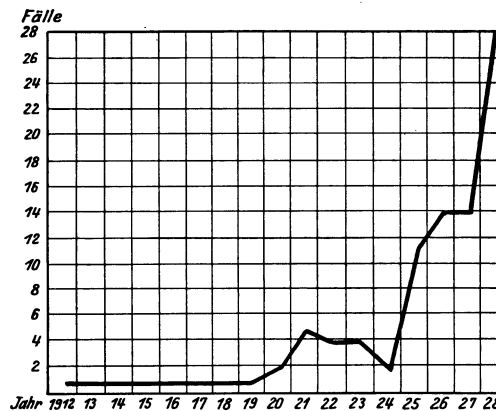


Abb. 40. Anstieg der Fälle von Vaccinationsencephalitis in Deutschland (1912–1928).

2 Fälle eigener klinischer Beobachtung. Ein weiterer Fall von Vaccinationsencephalitis, der ein 12-jähriges Mädchen betraf und der durch Sektion (Pathologisches Institut Freiburg i. B., Prof. Anders) bestätigt wurde, kam in der Diskussion zu meinem Referate in Wiesbaden (April 1929) zur Kenntnis.

In der Zwischenzeit konnten wir (Mai 1929) 2 weitere frische Fälle in Düsseldorf beobachten. Die Anzahl der mir bekannten Fälle von Vaccinationsencephalitis in Deutschland beträgt also 92.

Diese Fälle sind, entsprechend den Berichten der englischen und holländischen Regierungen, nur zum Teil als reine Encephalitisfälle aufzufassen, während ein kleinerer Anteil dieser Fälle unter dem Bilde der Poliomyelitis verlief. Charakteristisch war, wie wir schon bei der Beurteilung der englischen Epidemie erwähnt haben, die Erkrankung bei völlig gesunden Kindern im Anschluß an die Pockenschutzimpfung, sowie das Auftreten der nervösen Komplikationen nach einem bestimmten Intervall, das wir sogar enger zogen als bei dem englischen und dem holländischen Berichte. Schon in der Zusammenstellung von Kaute ist der Zusammenhang etwaiger Encephalitisfälle mit der vorausgegangenen Pockenschutzimpfung als gesichert angesehen, wenn die erwähnten Voraussetzungen zuträfen. Endlich wissen wir — namentlich durch die anatomisch-pathologischen Untersuchungen —, daß es sich bei der Vaccinationsschädigung nicht nur um eine Encephalitis (und zwar um eine Encephalitis disseminata) handelt, sondern um eine Encephalo-Myelitis! Man ist also gezwungen, auch diese Fälle unter den nervösen Impfschädigungen aufzuführen und darf sich nicht nur auf die rein encephalitische Form beschränken. In diesem Zusammenhange ist die Bezeichnung „Vaccinationsencephalitis“ nicht sehr glücklich gewählt, es wäre richtiger, worauf auch der Bericht des englischen Gesundheitsministeriums hinweist, von „nervösen Erkrankungen nach Pockenschutzimpfung“ zu sprechen. Da aber in der gesamten Literatur der Begriff „Vaccinationsencephalitis“, bzw. „postvaccinale oder paravaccinale Encephalitis“ eingeführt ist, so wird man ihn schwer durch die richtigere Bezeichnung „paravaccinale Encephalo-Myelitis“ ersetzen können.

Die im folgenden erwähnten 89 Fälle¹, deren klinischer Verlauf auszugsweise mitgeteilt wird, entsprechen in jeder Richtung den Erscheinungen, wie sie in den englischen und holländischen Berichten veröffentlicht wurden.

Die Fälle verteilen sich auf 32 männlichen, 44 weiblichen und 13 unbekanntem Geschlechts. Es besteht also entsprechend den schon erwähnten Beobachtungen keine ausgesprochene Geschlechtsdisposition.

Die Altersverteilung der 89 Fälle war folgendermaßen:

Jahre	Fälle	Jahre	Fälle
0—1	12	8—9	—
1—2	39	9—10	—
2—3	11	10—11	—
3—4	9	11—12	1
4—5	1	12—13	3
5—6	5	darunter 2 revaccinierte!	
6—7	5	13—14	1
darunter 1 revacciniert!		über 14	—
7—8	—	unbekannt	2

Innerhalb des 1. Jahres erkrankten im

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12. Monat
—	1	1	—	—	1	2	—	—	1	6	— Fälle

¹ Die nach Abschluß der Arbeit bekanntgewordenen weiteren 3 Fälle werden gesondert betrachtet.

Die Letalität betrug 31 Fälle = 34,8%, entspricht also der Letalität der holländischen Epidemie. Bemerkenswert ist, daß auch bei 3 Kindern bei der Zweitimpfung nervöse Erscheinungen auftraten, entsprechend den schon vielfach erwähnten Beobachtungen außerhalb Deutschlands und daß 2 dieser Kinder starben! Im einzelnen starben von den Patienten

Jahre	Fälle	Jahre	Fälle
0—1	3	9—10	—
1—2	12	10—11	—
2—3	3	11—12	—
3—4	4	12—13	3
4—5	—	darunter 2 revaccinierte!	
5—6	3	13—14	—
6—7	2	über 14	—
8—9	—	unbekannt	1

Unsere Fälle zeigen demnach eine völlig andere „Altersdisposition“ als die Fälle in England und Holland. Dieses anderartige Verhalten erklärt sich ohne weiteres, wie wir dies schon bei der Differenz der sogenannten „Altersdisposition“ in England und Holland gezeigt haben, durch das in den einzelnen Ländern bevorzugte Impfalter.

Auch unter unseren Fällen befanden sich, entsprechend den Beobachtungen in England, sehr junge Kinder: Der jüngste Patient war 2 Monate, der Gipfel unserer Kurve bewegt sich aber um das 1. bzw. 1.—2. Lebensjahr.

Da wir genauere Angaben über das Impfalter bei der Erstvaccination nicht zur Verfügung hatten, stellte ich eine entsprechende Untersuchung in der Stadt Düsseldorf an. In den Jahren 1925—1927 wurden zum ersten Male geimpft:

Impfjahr	1925	1926	1927
Impfpflichtig	7958	7836	7526 Kinder
Vom Arzt befreit	916	987	891 „
Verreist oder nicht auffindbar . .	168	109	73 „
Impfung verweigert	489	225	262 „
Geimpft sind	6385	6515	6300 „

Das Impfalter verteilt sich

	1925	1926	1927
Monate			
1—3	1	1	2 Fälle
3—6	3	4	6 „
6—9	3	4	4 „
9—12	2	2	3 „

	1925	1926	1927
Jahre			
1—2	4568	5208	5068 Fälle
2—3	1287	786	861 „
3—4	345	393	244 „
4—5	126	91	62 „
5—6	38	16	24 „
6—7	7	6	15 „
7—8	3	2	8 „
8—9	2	2	1 „
9—10	—	—	2 „
	6385	6515	6300 Fälle

Auch im übrigen Deutschland liegt das Impfter zu annähernd derselben Zeit. So berichten Gins, Groth, Paschen und Weber in der Sitzung des Reichsgesundheitsamtes vom 7. Dezember 1928 über das Impfter der Erstimpflinge in Berlin, Hamburg, München, Dresden.

	Berlin	Hamburg	München	Dresden
Im 1. Lebensjahr (davon im 1. Lebenshalbjahr)	140 (11)	2411 (161)	940 (142)	3229 (565)
Im 2. Lebensjahr	375	7241	2268	2425
„ 3. „	109	460	624	198
„ 4. „	34	161	91	129
„ 5. „	16	120	86	?
„ 6. „	68	87	62	?
„ 7. „	59	70	37	?
Darüber hinaus	18	45	26	?
	819	10595	5862	6873

} nicht angegeben

Wir haben also eine genügende Erklärung für die verschiedene „Altersdisposition“ in England, Holland und Deutschland. Es ist daher richtiger, nicht von einer „Altersdisposition“ zu sprechen, da diese nur durch das Impfter bedingt ist. Schon in den ersten Lebensmonaten, ebenso wie im Erwachsenenalter (siehe englische Epidemie) kann es zu der nervösen paravaccinalen Komplikation kommen. Daraus ergibt sich, daß von einer Verlegung des Impftermins auf ein bestimmtes Lebensalter keine sichere Gewähr für die Verhütung der Vaccinationsencephalitis zu erwarten ist. Von besonderem Interesse sind die auch in unserem Material vereinzelt vorgekommenen Fälle bei Revaccination. Die Vaccinationsencephalitis ist zwar im allgemeinen eine Erkrankung des Erstimpflings, sie kann aber auch bei der 2. Impfung auftreten.

Um einen Überblick über die Epidemiologie der Vaccinationsencephalitis in Deutschland zu bekommen, sollen die einzelnen Fälle, nach Jahren geordnet, mitgeteilt werden (siehe auch Tabelle).

1912	1915	1916	1917	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928	unbekannt
1	1	1	1	2	5	4	4	2	11	14	14	28	2

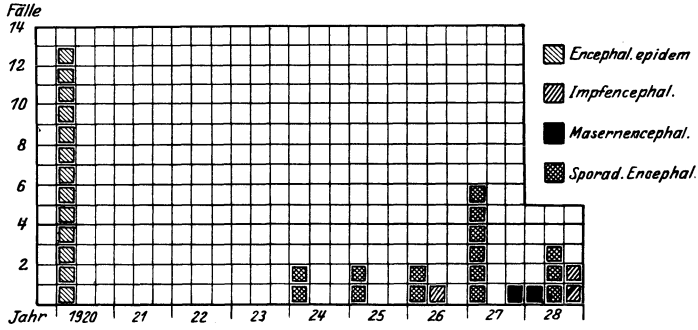


Abb. 41. Encephalitisfälle in Düsseldorf.

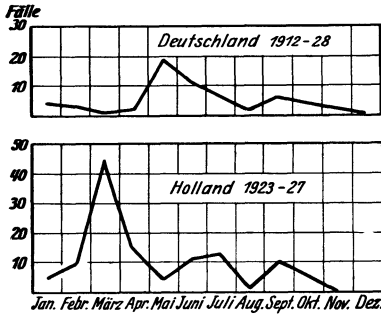


Abb. 42. Verteilung der Fälle von Vaccinationsencephalitis über die Jahreszeiten.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß wir bis zum Jahre 1925 nur vereinzelte Fälle beobachten konnten, daß aber seit dieser Zeit, namentlich im letzten Jahre ein steiler Anstieg erfolgte. Besonders hervorzuheben ist die für die Beurteilung der Ätiologie der Vaccinationsencephalitis wichtige Tatsache, daß erst nach Abklingen der epidemischen Encephalitis, gleichzeitig aber mit der Zunahme der parainfektösen Encephaliden die Vaccinationsencephalitis in Deutschland auftrat. Genau wie in England

und Holland sehen wir bis zum Jahre 1922 bzw. 1923 nur sporadische Fälle, erst in den letzten Jahren kann man von einer Häufung der Vaccinationsencephalitis sprechen.



Abb. 43. Örtliche Verteilung der Fälle von Vaccinationsencephalitis in Deutschland.

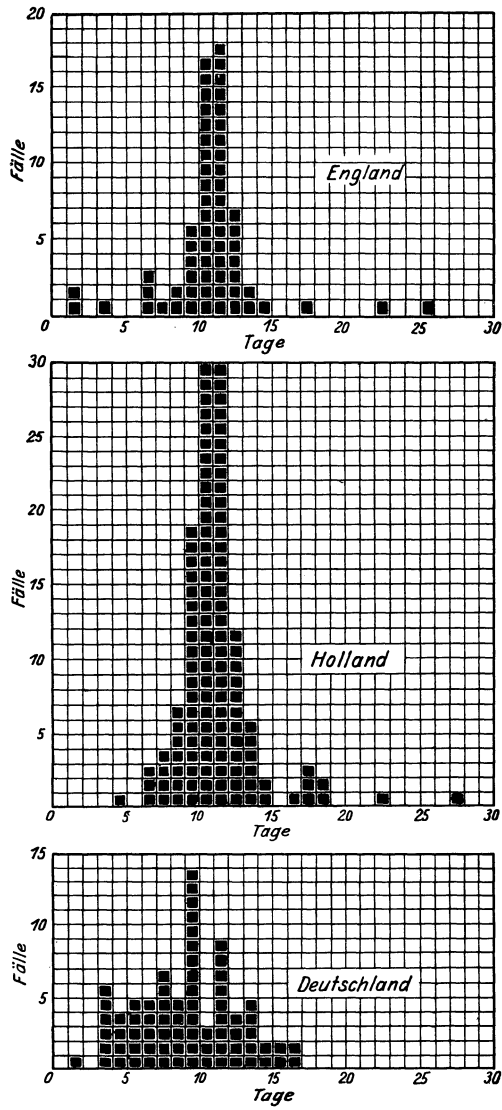


Abb. 44. Inkubationszeit der Fälle von Vaccinationencephalitis.
(1912-1928.) (Nach Eckstein.)

Die Verteilung über die Jahreszeiten ergibt sich aus folgender Übersicht:

	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	o. Dat.
1912	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
1915	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
1916	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
1917	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
1920	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
1921	—	—	—	—	3	—	—	—	1	—	—	—	1
1922	—	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	1
1923	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1	2
1924	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
1925	1	—	—	1	6	2	—	—	1	—	—	—	1
1926	1	—	—	1	3	1	—	1	1	2	—	—	4
1927	1	—	—	—	1	2	—	—	1	1	—	—	8
1928	—	2	—	—	4	2	—	1	1	1	—	—	17
1912/28	4	3	1	2	20	12	—	2	6	4	—	1	34

Wir haben also den Höhepunkt im Mai und Juni, d. h. in den Monaten der stärksten Impftätigkeit. Auch hier finden wir ein völliges Übereinstimmen mit dem Befund in England und Holland.

Die Inkubationszeit betrug bei unseren Fällen:

Tage nach der Impfung	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	?
Fälle	1	—	6	4	5	5	7	5	14	3	9	2	5	2	2	2	17

Der früheste Termin von 2 Tagen betraf ein revacciniertes Kind (Fall 41), die übrigen Patienten zeigten einen Inkubationstermin entsprechend den Befunden in Holland und England. Am 10. Tage nach der Impfung fanden sich die meisten Fälle, während sich die übrigen Fälle zwischen dem 4. und 17. Tag gruppierten, wobei 32 Fälle zwischen dem 4. und 9. Tag und 25 Fälle zwischen dem 11. und 17. Tag vorkamen.

Die örtliche Verteilung unserer Fälle ergab neben dem Auftreten sporadischer Fälle auch ein gehäuftes Vorkommen in einzelnen Gegenden, in deren nächster Nachbarschaft keinerlei Fälle beobachtet wurden.

Gehäufte Fälle wurden beobachtet in

Stadt	Je 1 Fall		Insgesamt
Frankfurt a. M.	1924	1927	} 7
	1926	1928	
	1926	1928	
	1926		
Elberfeld.	1922	1927	} 5
	1926	1928	
	1927		

Stadt	Je 1 Fall		Insgesamt
Breslau	1922	1927	} 5
	1928	1928	
	1928		
Berlin	1920	1928	} 4
	1921	1928	
Altona	1926	1928	} 3
	1927		
Hamburg	1923	1927	} 3
	1928		
¹ Düsseldorf	1926	1928	} 3
	1928		
Zwickau	1925	1925	} 3
	1925		
Greifswald	1923	1928	} 3
	1926		
München	1925	1927	} 3
	1928		
Göttingen	1928	1928	2
Marburg	1928	1928	2
Magdeburg	1928	1928	2
Aachen	1925	1926	2
Lübeck	1924	1926	2
Kassel	1915	1927	2
Eidinghausen (Minden)	1927	1928	2

Demnach kamen bis zu 7 Fällen (1924—1928) in Frankfurt zur Beobachtung, bis zu 5 Fällen (1922—1928) in Elberfeld, bis zu 3 Fällen (1926—1928) in Düsseldorf¹, während man in dem in der nächsten Umgebung liegenden Köln nach einer brieflichen Mitteilung von Coerper keinen einzigen Fall beobachtet hat. Im Gegensatz zu der holländischen Epidemie sind in Deutschland die größeren Städte stärker befallen als die kleinen Gemeinden. In nicht weniger als 17 Städten wurden mehr als ein Fall beobachtet, wobei noch einige vereinzelte Fälle in der nächsten Umgebung dieser Städte lagen (z. B. Essen in der Nähe von Elberfeld und Düsseldorf, ferner Hamm, Rees, Wiesbaden). Eine Erklärung für dieses eigentümliche Verhalten der Encephalitis „Epidemie“ ist zur Zeit noch nicht gefunden.

Auch in Deutschland ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Vaccinationsencephalitis und einer bestimmten Lymphe genau so wenig feststellen, wie in den übrigen Ländern. Es traten gelegentlich Fälle vereinzelt auf, obwohl mit derselben Lymphe über 1000 Patienten geimpft wurden. Es sei hier an die bei der Schweizer Epidemie beschriebenen Fälle von Pruntrut erinnert. Andererseits scheint eine bestimmte regionale Disposition vorhanden zu sein, über deren Ursache wir bisher noch nicht orientiert sind.

¹ Dazu noch 2 Fälle 1929. Im Ganzen also 5 Fälle.

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
1	Kaute, Wiesbaden	weibl.	1½ Jahre	5. 6. 12	19. 6. 12	14 Tage
2	Kaute, Kassel	männl.	2 Jahre	11. 6. 15	23. 6. 15	12 Tage
3	Kaute, Linden	männl.	7 Mon.	29. 4. 16	4. 5. 16	6 Tage
4	Kaute, Linden	männl.	13 Mon.	12. 6. 17	21. 6. 17	9 Tage
5	Kaute, Rees (Rheinland)	männl.	1¼ Jahre	4. 5. 20	8. 5. 20	4 Tage
6	L. F. Meyer, Berlin	weibl.	3 Jahre	6. 1. 20	21. 1. 20	15 Tage
7	Breger und Kaute, Waldkirch im Breisgau	?	2 Mon.	3. 5. 21	9. 5. 21	6 Tage
8	Breger und Kaute, Hannover	männl.	2¼ Jahre	19. 5. 21	29. 5. 21 ?	10 Tage ?
9	Finkelstein, Berlin	weibl.	1 Jahr	—	? 1921	7 Tage
10	Kaute	?	?	6. 9. 21	10. 9. 21	4 Tage
11	Kaute, Dresden	weibl.	7 Mon.	25. 5. 21	—	8 bis 10 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Erkrankte mit Unwohlsein und Durchfällen. Am 22. 6. tiefe Bewußtlosigkeit, Trismus, Spasmus der Arme, schlaffe Lähmung der Beine, Liquor o. B. In der Frankfurter Kinderklinik am 26. 6. als Encephalitis disseminata diagnostiziert.</p>	<p>Spasmus der Extremitäten, Idiotie.</p>	<p>Inaug.-Diss. Berlin 1925.</p>
<p>Schlaffheit und Unruhe, sowie Husten. Vom behandelnden Arzt eine Pneumonie diagnostiziert. Nachdem diese abgelaufen war starke Krämpfe, Hirnsymptome. Am 3. 7. oder 4. 7. traten Blasen am ganzen Körper auf. Diagnose: Hirnentzündung nach Pneumonie.</p>	<p>Über den Ausgang ist nichts bekannt. Kaute nimmt nach dem Krankheitsverlauf eine Encephalitis an.</p>	<p>Daselbst.</p>
<p>Krämpfe, Fieber, Lähmung des rechten Arms und Beins.</p>	<p>Besserung.</p>	<p>I. M. 3. 11637/16.</p>
<p>Kam als Poliomyelitis in Behandlung.</p>	<p>2. 7. 17 exitus let. Keine Sektion.</p>	<p>R. A. 2. 4196/17.</p>
<p>Vor der Impfung gesund. Akut erkrankt mit Fieber, Schwäche, Benommenheit, Schlafsucht und Erbrechen. Ferner Krämpfe sowie Lähmung des rechten Arms und Beins. Diagnose des behandelnden Arztes: Meningitis (?).</p>	<p>9. 6. 20 gestorben. Keine Sektion.</p>	<p>Inaug.-Diss. Berlin 1925.</p>
<p>Vollkommene Bewußtlosigkeit, spastische Parese von Arm und Bein. Lumbaldruck stark erhöht, Liquor o. B.</p>	<p>Vollkommene Genesung.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Vor der Impfung gesund. Diagnose des behandelnden Arztes: Encephalitis acuta.</p>	<p>Nach wenigen Stunden gestorben. Kaute nimmt hier einen spasmophilen Krampfanfall an, wogegen aber mit Sicherheit das jugendliche Alter des Patienten spricht.</p>	<p>Beiheft zu Nr. 51 v. 22. 12. 1926 d. Reichsgesdh.bl. und Inaug.-Diss. Berlin 1925.</p>
<p>Apathisch, leerer Blick: Patellarreflex +, Bauchdeckenreflex nicht auslösbar, Babinski +. Im weiteren Verlauf weichen die Augen nach links ab. Lumbaldruck erhöht, Liquor o. B.</p>	<p>Gestorben am 6. Tage nach der Erkrankung an Encephalitis (durch Sektion bestätigt).</p>	<p>Inaug.-Diss. Berlin 1925.</p>
<p>Temperatur 41°, Hyperästhesie, Opisthotonus, leichte Steifigkeit, Zuckungen, kein Kernig, keine gesteigerten Reflexe, Lumbaldruck erhöht, Liquor o. B.</p>	<p>Nach wenigen Tagen völlig geheilt.</p>	<p>Lehrbuch für Säuglingskrankheiten. 3. Aufl. 1921. S. 486.</p>
<p>Bewußtlosigkeit und Krämpfe aller Glieder. Am 11. 9. Lähmung der rechten Seite (rechter Arm in Kontraktur, rechte Unterextremität schlaff). Im weiteren Verlauf Besserung.</p>	<p>Ende Januar 1922 stampfender Gang, sonst keine cerebralen Störungen. Diagnose: Encephalitis infantilis.</p>	<p>Inaug.-Diss. Berlin 1925.</p>
<p>Fieber. Nach Abklingen desselben nach einigen Tagen Lähmung des linken Beins.</p>	<p>Januar 1926 schlaffe Lähmung des linken Beins. Reflexe nicht erloschen.</p>	<p>R. A. 1. 338/21.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
12	von Mallinckrodt, Elberfeld	männl.	3 $\frac{1}{2}$ Jahre	6. 4. 22	16. 4. 22	10 Tage
13	Glaser-Aron, Breslau	?	11 Mon.	5. 6. 22	10. 6. 22	5 Tage
14	Degkwitz, Greifswald	weibl.	$\frac{1}{4}$ Jahr	Februar 1922	?	?
15	Röckemann, Rothenfelde	weibl.	1 Jahr	1922	—	10 Tage
16	Lust, Karlsruhe	männl.	1 $\frac{1}{2}$ Jahre	1923	12 Tage nach der Impfung	12 Tage
17	Breger, Hamburg	?	1 $\frac{3}{4}$ Jahre	5. 12. 23	16. 12. 23	11 Tage
18	Gins, Berlin, Robert Koch-Institut	weibl.	5 Jahre	1923	—	—
19	Kaute, Hannesried	weibl.	11 Mon.	9. 5. 23	16. 5. 23	7 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Auf einem Spaziergang plötzlich mit hohem Fieber, Trübung des Bewußtseins und Krämpfen erkrankt. Nackenstarre, weite Pupillen mit schwacher Reaktion, starke Kieferklemme, Beinmuskeln straff gespannt, Zuckungen in den Armen, Kernig +, Temperatur 40°. Zunächst als Tetanus aufgefaßt. Im weiteren Verlauf klonische Zuckungen im linken Arm. Lumbalpunktat zunächst o. B. Bei weiteren Punktionen zahlreiche Lympho- und Leukocyten. Plötzlich hohe Temperatur. Am folgenden Tag Erbrechen, Zuckungen in den Armen, Händen und Leib. Tiefer Schlaf. Cheyne-Stockessches Atmen, Pupillen zeigen träge Lichtreaktion. Trismus, Arme spastisch, Bauchdeckenreflex nicht auslösbar, Beine spastisch. Positiver Babinski. Am folgenden Tag Besserung. Keine Benommenheit.</p>	<p>21. 4. 1922 gestorben. Sektion: Ödematöse Schwellung des Gehirns und seiner Häute. Starke venöse Hyperämie, Liquor klar.</p> <p>Völlige Erholung.</p>	<p>Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr 7</p> <p>M Schr. Kinderheilk. 32, 289 (1926) u. briefliche Mitteilung.</p>
<p>Im Anschluß an das Impfen traten Krämpfe auf. Lernte spät Gehen und Sprechen. Der Gang war immer von ausfahrenden athetotischen Bewegungen begleitet.</p>	<p>Mit 5$\frac{1}{4}$ Jahr körperlich und geistig mangelhaft entwickelt.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Hohes Fieber, Krämpfe. Nach 4 Tagen Bewußtlosigkeit und Lähmung der rechten Körperhälfte.</p>	<p>1926 mangelhafte Entwicklung der Sprache, dabei geistig sehr rege. Lähmung der rechten Körperhälfte mit mittelstarken Beugecontracturen</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Ausgesprochene statische Ataxie und Tremor, der in Ruhe geringer wird, aber nicht vollkommen verschwindet. Beim Aufsetzen und besonders bei Intentionsbewegungen sehr stark zunimmt und in der ganzen Erscheinung auf eine cerebellare Erkrankung hinweist. Linke Seite stärker betroffen, wie die rechte. Zeitweise nur subfebrile Temperaturen, morbilliformes Impfexanthem.</p>	<p>Nach 14 Tagen völlige Heilung.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Somnolenz, Beine angezogen, Nackensteifigkeit, kurzdauernde krampfartige Zuckungen, 2 Tage später Starre der Extremitäten, positiver Babinski.</p> <p>I. M. III 1400/23 Encephalitis.</p>	<p>Gestorben am 16. 12. 1923.</p> <p>Gestorben.</p>	<p>Inaug.-Diss. Berlin 1925.</p> <p>Akten.</p>
<p>Krämpfe, Bewußtlosigkeit, halbseitige Lähmung der rechten Seite. Sensibilitätsstörungen rechts. Am 13. 6. Lähmung größtenteils zurückgegangen.</p>	<p>Gebessert.</p>	<p>R. A. 1, 1760/23, 3268/23.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
20	Klotz, Lübeck	männl.	1 $\frac{1}{4}$ Jahre	29. 3. 24	—	10 Tage
21	Kaute, Frankfurt a. M.	männl.	11 Mon.	24. 9. 24	—	10 Tage
22	Bossert, Essen	männl.	5 Jahre	20. 6. 25	30. 6. 25	10 Tage

Symptome	A u s g a n g	Bemerkung
<p>In der vergangenen Nacht starke allgemeine Krämpfe mit hohem Fieber. Beide Beine spastisch gelähmt. Arme anscheinend leichter paretisch, aber ebenfalls spastisch. Patellarreflexe beiderseits sehr lebhaft, beiderseits Fußklonus und Babinski. Temperatur 39°. Liquor klar, starker Druck. Leichte Lymphocytose, Pandy Nonne —.</p> <p>Am 8. 4. keine Krämpfe mehr, nur noch leichte Zuckungen in den gelähmten Extremitäten. Im weiteren Verlauf geht die Lähmung in den Armen zurück, während die Beine noch immer spastisch paretisch sind und auch noch Zuckungen zeigen.</p> <p>Parese des rechten Arms, die noch Ende 1924 besteht.</p> <p>Plötzlich Benommenheit, Delirien. Drei Tage später krampfartige Zuckungen und Verdrehen der Augen. Patellarreflex ++, Kernig ++, Temperatur 39°, beiderseitige Ptose, Extremitäten im Liegen schlaff, beim Aufsetzen starke klonische Krämpfe in beiden Armen, zeitweise nur links. Pupillen beiderseits etwas entrundet, reagieren träge und nur wenig ausgiebig auf Licht. Bauchdeckenreflexe fehlen, beim Beklopfen des Facialis Karpfenmund, läßt Stuhl und Urin unter sich. Liquor: Druck erhöht (390 mm), Nonne +, sonst o. B. 2 Tage nach der Aufnahme starke Nackensteifigkeit, Zähneknirschen, moribunder Eindruck, Kahnbauch, Babinski +, Oppenheim +, liegt steif wie ein Brett im Bett. Am folgenden Tag starke Spasmen der beiden Arme, öffnet die Augen auf Anruf, Zähneknirschen. Zwei Tage später zeitweise klar, dann wieder benommen, hochgradige Schmerzempfindlichkeit bei Berührungen. Läßt alles unter sich. Im weiteren Verlauf Zwangslachen mit Grimassieren. Nach 13 Tagen des klinischen Aufenthaltes noch Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, ist jetzt wieder orientiert, verlangt zu spielen. Bewegungen mit der Hand zeigen deutlich einen choreatiformen, athetotischen Charakter. Im weiteren Verlauf Besserung. Vom 18. Tage ab fällt der maskenhafte Gesichtsausdruck auf, folgt aber auf Befehle, ist leicht ermüdet und stimmungslabil.</p>	<p>Nach 4 Wochen mit leicht gesteigerten Patellarreflexen und Spasmen in den Beinen entlassen. Nach 4 weiteren Wochen völlige Heilung.</p> <p>Wird in gebessertem Zustand, aber nicht völlig geheilt, entlassen.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p> <p>P. A. 1, S. M. 3, 315/25.</p> <p>Briefliche Mitteilung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
23	Fiedler, Zwickau	weibl.	2 Jahre	6. 5. 25	12. 5. 25	6 Tage
24	Dieselbe	männl.	1 Jahr	18. 5. 25	24. 5. 25	6 Tage
25	Dieselbe	?	?	15. 5. 25	19. 5. 25	4 Tage
26	Oestereicher, Meiningen	männl.	2 Jahre	16. 9. 25	21. 9. 25	5 Tage
27	Kaute, Streiffeld bei Aachen	männl.	12 Jahre revacciniert	27. 5. 25	4. 6. 25 bzw. 9. 6. 25	8 Tage bzw. 13 Tage
28	Kaute, Alberskirchen (Westfalen)	männl.	10 Mon.	21. 4. 25	25. 4. 25	4 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Hohes Fieber, Krämpfe, 24stündliche Somnolenz, Verlust von Sprache, Gehör und Gehfähigkeit, sinnlose Bewegungen. Aufnahme in die Klinik 3 Wochen nach der Impfung. Hypotonie, Zerstörungssinn, keine Schallreaktion, Liquor, außer erhöhtem Druck, o. B. Innerhalb von 2 Monaten Besserung.</p>	Idiotie.	Z. Kinderheilk. 42, 336 (1926).
<p>Patient hatte schon 14 Tage vor der Impfung einmal 10 Minuten Krämpfe. Jetzt Krämpfe des ganzen Körpers, besonders linke Gesichtshälfte und linke Extremitäten. Dauer der Krämpfe 15 Stunden.</p>	Spastische Parese des linken Arms und Beins.	Dasselbst.
<p>Hohes Fieber, Somnolenz, tonisch-klonische Allgemeinkrämpfe, Nackensteifigkeit, Nystagmus.</p>	Am folgenden Tag gestorben.	Dasselbst.
<p>Fieber und Verstopfung, die nicht beeinflussbar ist. Am 26. 9. 1925 Hyperästhesie, Nackenstarre angedeutet. Temperatur 40⁵. Im weiteren Verlauf bildet sich ein meningitisches Bild heraus, Unruhe, Jagdhundlage, Kernig und Brudzinski +, Kahnbauch, Patellarreflexe gesteigert, Lumbaldruck erhöht, Liquor normal. 2. 10. meningitische Erscheinungen verschwunden.</p>	Völlig geheilt.	Z. ärztl. Fortbildg. 1926, 148.
<p>In den ersten Krankheitstagen nur vermehrte Müdigkeit. Vom 13. Tage ab Fieber, Bewußtseinsstörungen, Lähmungen und Trismus, Anurie. Lumbalpunktat: Kein pathologischer Befund.</p>	Nach weiteren 3 Tagen gestorben. Sektion: Pia des Gehirns blutreich, in den hinteren Abschnitten leichtes Ödem, Gehirnsubstanz stark durchfeuchtet, zahlreiche abspülbare Blutpunkte, Stammganglien eigentümlich verfärbt, gelb graurot marmoriert. Pia des Rückenmarks hyperämisch, leicht ödematös, graue Substanz gerötet, auf den Schnitten eingesunken. Liquor leicht getrübt, Zellen leicht vermehrt, einzelne Leukocyten.	Inaug.-Diss. Berlin 1925.
<p>Vor der Impfung gesund. Erkrankt akut mit Unruhe, Fieber und Krämpfen, Zuckungen vor allem im rechten Bein und Arm. Ferner Augenmuskellähmung, im weiteren Verlauf völlige Benommenheit. Diagnose des behandelnden Arztes: Tuberkulöse Hirnhautentzündung.</p>	Am 1. 5. 1925 gestorben. Keine Sektion. Kaute nimmt hier eine Encephalitis nach Ansicht des Referenten durchaus mit Recht an, da ein derartiger stürmischer Verlauf dafür spricht.	Inaug.-Diss. Berlin 1925.

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
29	Wiskott, München	weibl.	3 Jahre	Januar 1925	—	14 Tage
30	Warschauer, Berlin	?	2 Jahre	? 1925	—	innerhalb 14 Tagen
31	Kaute, Derschlag	weibl.	13 Jahre	15. 5. 25 revacciniert	27. 5. 25	12 Tage
32	Kaute, Gunzen	weibl.	1 Jahr	22. 5. 25	29. 5. 25	7 Tage
33	Kaute, Götz	weibl.	1 ³ / ₄ Jahre	13. 6. 25	19. 6. 25	6 Tage
34	Grüneberg, Altona	weibl.	1 ³ / ₄ Jahre	13. 8. 26	17. 8. 26	4 Tage
35	Keller, Kinderklinik Heidelberg	weibl.	6 Jahre	24. 4. 26	5. 5. 26	12 Tage
36	Bardach, Elberfeld	männl.	1 Jahr	wegen Ekzem nicht geimpft, aber bei der frisch geimpften Schwester inokuliert.	Herbst 1926. 24 Tage nach der Impfung der Schwester.	Wahrscheinlich 8 bis 10 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
Bewußtlosigkeit, tonischer Krampfzustand mit sehr starkem Trismus.	Exitus am 5. Krankheits-tage an Atemlähmung. Sektion: Encephalitis.	Briefliche Mitteilung.
Meningitische Erscheinungen, Liquor o. B.	Geheilt.	Med. Klin. 21 , 1541 (1925).
Fieber, kann nicht sitzen, schlaffe Lähmung der rechten Schultermuskulatur und der beiderseitigen Kopfstützmuskeln.	Nach 6 Tagen Besserung der Lähmungserscheinungen.	P. A. 1, S. M. 3, 2156/25.
Erbrechen, Fieber, Krämpfe, die zuerst anfallsweise auftraten, dann aber in einen Krampfzustand übergingen. Rigidity, nur geringe Nackenstarre. Im Gesicht scharlachroter Ausschlag, ebenso am Rumpf. Lähmung der linken Körperhälfte, sowie des Facialis. Im weiteren Verlauf apathisch. Am Rumpf ein kleinfleckiger pustulöser Ausschlag, der vom Bezirksarzt nicht als Scharlach angesehen wird.		R. A. 1, S. 2. 2272/25.
Fieber, Krämpfe, die bald wieder verschwanden. Nach völliger Genesung, 14 Tage später, Lähmung des rechten Arms und Beins.	Gebessert.	P. A. 1. S. M. 3. 2276/26.
Anfangs nur müde. Am 24. Unruhe, Brechreiz, starrer Blick, Krämpfe, Spontanabgang von Stuhl und Urin, cyanotische Lippen, kann nicht allein aufrecht stehen, ab und zu Zuckungen im Gesicht und am ganzen Körper, vorwiegend rechtsseitig. Patellarreflex, Achillesreflex +, Babinski Oppenheim +, Bauchdeckenreflex —. Leichte Nackensteifigkeit. Kernig und Brudzinski angedeutet. Lumbaldruck stark erhöht, Liquor o. B. Temperatur bis 41°.	Nach einigen Tagen fällt das Fieber ab. Sensorium noch getrübt, leichte Nackensteifigkeit. Im weiteren Verlauf völlige Heilung und Entlassung am 7. 9. 1926.	Briefliche Mitteilung.
Heftiges Erbrechen, Kopfschmerzen und Apathie. Temperatur 39°, Nackensteifigkeit, Kernig +, Brudzinski +, starke Hypersensibilität, Lumbaldruck erhöht, Nonne und Pandysche Reaktion +.	Nach 12 Tagen geheilt entlassen.	Dtsch. med. Wschr. 1928 , Nr 8.
Eczema vaccinatum! In dessen Verlauf Benommenheit, krampfartige Zuckungen im rechten Arm, Meningismus, feinschlägiger Tremor, Schielen.	Völlige Heilung.	Briefliche Mitteilung.

Nr.	Aut or und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
37	Reeder, Düsseldorf	weibl.	1 $\frac{1}{4}$ Jahre	13. 10. 26	30. 10. 26	17 Tage
38	Kaute, ferner Schürmann, Plauen	weibl.	6 $\frac{1}{2}$ Jahre	5. 1. 26	15. 1. 26	10 Tage
39	Kaute, ferner Schürmann, Chemnitz-Land	weibl.	11 Mon.	20. 5. 26	28. 5. 26	8 Tage
40	Kaute, Leipzig	männl.	11 Mon.	2. 9. 26	18. 9. 26	16 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Parese des linken (geimpften) Armes, ferner spontanperforierte Otitis media, außerdem Parese des linken Beines, letztere geht aber nach einigen Tagen zurück.</p>	<p>Die Lähmung des linken Armes besteht noch unverändert im Jahre 1928. Der Vater (Impfgegner) hat Schadenersatz in Anspruch gestellt.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Bewußtlosigkeit, Temperatur 40°, vermehrte Schmerzempfindlichkeit, unregelmäßiges Atmen, starke Muskelspasmen in den oberen Extremitäten, untere Extremitäten schwach, werden doch bisweilen aktiv bewegt, keine Nackenstarre, Trismus. Pupillen wechselnd, reagieren auf Licht, Babinski beiderseits +, Lumbalpunktion: Erhöhter Druck, 560/3 Zellen (sehr viel Lymphocyten). Im weiteren Verlauf wird die Atmung unregelmäßig, Cheyne-Stokesches Atmen, Pupillen reagieren nicht mehr auf Licht.</p>	<p>19. 1. 1926 gestorben. Sektion: Starke Hyperämie des Gehirns und Rückenmarks. Histologisch typische Encephalitis s. Abb. S. 653—658.</p>	<p>Inaug.-Diss. Berlin 1925 und Zieglers Beiträge. Bd. 79. 1928. S. 409.</p>
<p>Erkrankte mit Krämpfen und Auftreibung des Leibes. Apathie, Temperatur 41³, Kopf fällt beim Erheben schlaff herab, horizontaler Nystagmus, Blick nach links gerichtet, Facialis +, am ganzen Körper und Extremitäten fortwährende Zuckungen, über der rechten Lunge deutliche Dämpfung. Im weiteren Verlauf Rasseln über der rechten Lunge, rechte Extremitäten schwach. Nach anfänglichem Sinken der Temperatur wieder Anstieg und Zuckungen, besonders der rechten Körperhälfte.</p>	<p>1. 6. 1926 gestorben. Sektion: Hirnhäute an der Basis und an der Konvexität trübe. Histologische Untersuchung: Typische Encephalitis s. Abb. S. 653—658.</p>	<p>Daselbst wie bei Fall 38.</p>
<p>Lumbaldruck erhöht, Liquor o. B. Bewußtlos, Zuckungen in der linken Seite im Gesicht, Aufnahme in die Kinderklinik Leipzig. Krämpfe, hauptsächlich im rechten Arm, Facialisparese rechts, Pupillen reagieren nicht. Bauchdeckenreflex nicht auslösbar. Babinski links +, geringe Nackensteifigkeit, Brudezinski +, Lumbaldruck erhöht, Pandy ++, Nonne +, massenhafte Lymphocyten, nach einem Spinnwebgerinnsel bakteriologisch steril. Im weiteren Verlauf Besserung, am 24. 9. geringe Beweglichkeit des linken Arms und Beins. Nachdem die Benommenheit verschwunden ist, zeigt sich, daß die Intelligenz herabgesunken ist. Linker Arm vorzugsweise gestreckt. Starker Spasmus im Ellbogengelenk, Pronationscontractur, Dorsalflexionscontractur der Hand, Daumen abduziert. Bauchdeckenreflexe fehlen. Babinski rechts +.</p>	<p>15. 11. entlassen, sehr affektlabil, ungehemmt, Spasmus im Ellbogengelenk links, Dorsalflexionscontractur der Hand geringer, Daumen noch abduziert. Patellarreflexe noch beiderseits +. Bauchdeckenreflexe fehlen. Leichte Facialisparese links. Befund wie bei einer spastischen Hemiplegie. Im weiteren Verlauf, Nachuntersuchung 11. 1. 1927, Imbecillität. Befund an Armen und Beinen unverändert.</p>	<p>Daselbst.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
41	Kaute, Frankfurt a. M.	weibl.	6 $\frac{1}{2}$ Jahre	4. 5. 26 revacciniert.	6. 5. 26	2 Tage
42	Kaute, Frankfurt a. M.	männl.	5 Jahre	25. 10. 26	6. 11. 26	12 Tage
43	Gins, Berlin, Höffen (Köln)	weibl.	1 Jahr	1926	—	—
44	Rey, Aachen	weibl.	3 Jahre	5. 6. 26	—	—
45	Degkwitz, Greifswald	weibl.	13 Mon.	1926	—	9 Tage
46	Mader, Frankfurt	weibl.	11 $\frac{1}{2}$ Jahre	1926	—	4 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Fieber (39°), Erbrechen, konnte nicht mehr sprechen, Aufnahme in die Kinderklinik Frankfurt. Apathie, rechter Arm wird nicht bewegt (Hypertonie), Bauchdeckenreflex fehlt rechts, Kernig angedeutet, Patellarreflex links ++, rechts +. Liquor o. B. Im weiteren Verlauf zunächst starke Unruhe, die Sprache bessert sich nach 4 Tagen, die Beweglichkeit und Kraft des rechten Armes ebenfalls (25. 5. wieder normal).</p>	<p>Völlige Heilung.</p>	<p>Daselbst.</p>
<p>Benommenheit, Steifheit des rechten Arms, Temperatur 37°. Bei der Aufnahme Zähneknirschen, Facialispause rechts, Patellarreflexe beiderseits ++, Kernig Brudzinski, Fußklonus, Spasmen angedeutet, Babinski rechts +, Nackensteifigkeit, gesteigerte Sensibilität. Liquor: Druck vermehrt, Pandy angedeutet, sonst normal. Am 10. 11. 1926 130 Zellen (Lymphocyten). Im weiteren Verlauf Babinski beiderseits +. Vom 11. 11. ab Allgemeinbefinden gebessert. Kind munterer, am 17. 11. Kind munter und spielt etwas, Zwangslachen. Am 27. 11. beiderseits Facialis +, Gang gespreizt und unsicher, spastisch, ataktisch, horizontaler Nystagmus nach rechts.</p>	<p>Auf Wunsch entlassen. Nachuntersuchung am 21. 1. 1927 Zunge weicht etwas nach links ab, geistig leicht erregbar, unruhig. Gang normal, also nur noch geringe Restzustände.</p>	<p>Daselbst.</p>
<p>Encephalitis?</p>	<p>Gestorben.</p>	<p>I. M. III, 2430/26.</p>
<p>Bewußtlosigkeit, tonisch-klonische Krämpfe, besonders links, Kieferklemme, Nackensteifigkeit, Nystagmus. Nach 5 Tagen erhebliche Besserung, fängt zu spielen an.</p>	<p>Nach 6 Wochen völlige Heilung.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Starrer Blick, stoßende, krampfartige Bewegungen auf der ganzen rechten Seite, liegt starr im Bett. Lähmung des rechten Arms und Beins. Bauchdeckenreflex +, rechter Arm und rechtes Bein spastische Contractur.</p>	<p>Bei gutem Wohlbefinden, aber unverändertem neurologischen Befund.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Beginn mit meningealen Symptomen und psychischer Verwirrtheit. Schlaflähmung des rechten Armes, nach 3 Wochen völlig geheilt.</p>	<p>Geheilt.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
47	Klotz, Lübeck	weibl.	1 ¹ / ₄ Jahre	1. 6. 26	8. 6. 26	7 Tage
48	Grüneberg, Altona	weibl.	1 ¹ / ₂ Jahre	8. 9. 27	15. 9. 27	7 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Beginn mit Krämpfen im Gesicht und der rechten Körperseite, die etwa 2 Stunden dauerten. Temperatur 39°, starke Hypersensibilität. Am folgenden Tag Fieber- und Krampffrei, jedoch am nächsten Tag wieder Fieber und Zuckungen in der rechten Körperseite. Daher in die Klinik eingeliefert. Das Kind liegt ruhig da und bewegt die rechte Seite sehr viel weniger als die linke. Rechte Gesichtshälfte deutlich verzogen. Parese der rechten Extremitäten. Babinski rechts +, Patellarreflexe nicht gesteigert. Liquor spritzt im Strahle heraus, keine Zellvermehrung, Pandy Nonne —, steril. Im weiteren Verlauf noch Spasmen und klonische Krämpfe in den rechten Extremitäten, die zum Teil in Allgemeinkrämpfe übergehen, dabei links Nystagmus, Pupillen stets o. B. Die Paresen des Beines gehen rascher zurück, als die des Armes.</p>	<p>Nach 4 Wochen gebessert entlassen. Das Bein wird leicht spastisch-paretisch aufgesetzt. Arm weit steifer und regiler. Facialis ebenfalls noch leicht paretisch.</p> <p>Nach Bericht der Eltern soll die Affektion restlos ausgeheilt sein.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Plötzlich Krämpfe mit Fieber. Krämpfe vor allem in der rechten Körperhälfte. Facialis +, Babinski +. Bei der Aufnahme benommen, Patellarreflex rechts schwächer als links, Bauchdeckenreflex nicht auslösbar, Kernig, Brudzinski —, keine Nackensteifigkeit. Im Schlaf treten Zuckungen ab und zu im rechten Arm auf. Später Krämpfe im Gesicht, die schnell vorübergehen, starke Unruhe, schnell vorübergehende Krämpfe in den Armen und Beinen, vorwiegend in der rechten Körperhälfte. Lumbaldruck stark erhöht (über 350 mm), Liquor o. B.</p> <p>Im weiteren Verlauf wiederholte Krämpfe in der rechten Körperhälfte, Nystagmus. Die Reflexanomalien wechseln häufig, ebenso die Benommenheit, die durch klares Bewußtsein unterbrochen wird. Liquor: Zucker 0,068%. Die von Prof. Paaschen vorgenommenen Impf- und Kulturversuche blieben ergebnislos.</p> <p>Während des Krankenhausaufenthaltes (3 Monate) stets fieberfrei. In den letzten Wochen keine Bewußtseinsstörungen mehr. Dagegen blieben cerebrale und motorische Defekte bestehen. Das Kind blieb geistig minderwertig.</p>	<p>Patient scheint einer Verblödung entgegenzugehen.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
49	Buschmann, Bleialf	weibl.	12 Jahre	Juni 1927 revacciniert!	4 Tage nach der Impfung	4 Tage
50	Gehrt, Elberfeld	männl.	5 Jahre	14. 10. 27	30. 10. 27	16 Tage
51	von Mallinckrodt, Elberfeld	männl.	6 Jahre	21. 1. 27	30. 1. 27	10 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Erkrankte mit starken Kopfschmerzen, hohem Fieber, Erbrechen, motorischer Unruhe. Am 3. Tag der Erkrankung Benommenheit, Reflexe erhöht, Pupillen reagieren kaum auf Licht, starke motorische Unruhe, Schlaflosigkeit, Temperatur bis 39°. Keine Nackensteifigkeit!</p>	<p>Am folgenden Tag gestorben. Keine Sektion.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Verspätete geistige Entwicklung. Vor 2 Jahren einmal Anfälle. Erkrankte unter Kopfschmerzen und Erbrechen, dem nach wenigen Stunden rechtsseitige schwere Krämpfe und Bewußtlosigkeit folgten. Stiert nach einer Seite, Schaum vor dem Mund, brachte die Zähne nicht voneinander. Im weiteren Verlauf tiefe Bewußtlosigkeit, verlangsamte Atmung, Puls stark beschleunigt, zuweilen Zuckungen auf der rechten Körperseite (rechte Hand, rechter Fuß, rechter Cremaster) Nackensteifigkeit, positiver Kernig, rechter Arm paretisch, ferner beide Beine paretisch, nach passiven Bewegungen aber wieder hypertonisch. Patellarreflex fehlt links, rechts schwach vorhanden. Achillessehnenreflex links schwach, rechts ++. Augenspiegelbefund ergibt Rötung der linken Papille und kleine Blutungen. Auf Occipitalstich reichlich Liquor, klar, Druck (400 mm), Pandy schwach +, Zuckergehalt im Liquor vermehrt (0,09%). Im weiteren Verlauf zunächst Besserung, dabei aber Strabismus divergens. Nervenfund außerordentlich wechselnd im Laufe des Tages. Die Hypertonie gelegentlich auf der linken Körperseite stärker als auf der rechten. Nackensteifigkeit hat zugenommen. Cremaster- und Bauchdeckenreflexe fehlen.</p>	<p>Am 5. 11. 1927 gestorben. Sektion ergab hochgradige Hyperämie des Gehirns und seiner Häute mit zahlreichen flohstichartigen bis beetförmigen Blutaustritten in die Meningen. Geringe Pachymeningitis haemorrhagica fibrosa, besonders in der linken Hemisphäre, jedoch auch rechts. Geringer Hydrocephalus externus und internus. Ausgedehnte Verwachsungen zwischen Dura und Innenfläche des Schädeldaches über dem Stirnhirn. Keinerlei Verwachsungen zwischen Gehirn und Dura, Histologisch keine Gliawucherungen, aber perivascularäre Infiltrate.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Beginn mit Fieber und Unruhe, Schüttelfrost, Temperatur 39°, Bewußtlosigkeit und Erbrechen. Befund am 2. 2.: Halbkomatös, starke Nackenstarre, Spannung der Extremitätenmuskulatur, lautes Aufschreien, klonische Krämpfe. Babinski +. Bei der Lumbalpunktion werden 100 ccm Liquor im Strahl entleert. Im weiteren Verlauf häufig fliegende, fleckige Röte des Gesichtes. Temperatur bis 42°. Die Bewußtlosigkeit nimmt zu. Cheyne-Stokessches Atmen.</p>	<p>Gestorben am 6. 2. 1927.</p>	<p>Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr 7.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
52	von Mallinckrodt, Elberfeld	weibl.	6 Jahre	5. 5. 27	17. 5. 27	12 Tage
53	Wiskott, München	weibl.	2 $\frac{1}{4}$ Jahre	Juni 1927	—	10 Tage
54	Kleinschmidt, Hamburg	weibl.	15 Mon.	1927	—	7 Tage
55	Gins, Brandenburg	?	1 Jahr	1927	—	—
56	Gins, Eidinghausen (Minden)	männl.	2 Jahre	1927	—	—
57	Gins, Elberfeld	?	3 Jahre	1927	—	—
58	Gins, Kassel	männl.	1 Jahr	1927	—	—
59	Gins, Hamm i. W.	männl.	12 Jahre	1927	—	—
60	Mader, Frankfurt	weibl.	2 Jahre	1927	—	10 Tage
61	Stolte, Breslau	männl.	2 Jahre	1927	—	14 Tage
62	Walenta, Berlin, Universitätskinderklinik	weibl.	3 $\frac{1}{4}$ Jahre	19. 10. 28	29. 10. 28	10 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
Starke Kopfschmerzen, am Abend Bewußtlosigkeit, die 3 Tage anhielt. Kopf soll nach hinten übergebengt gewesen sein, Arme und Beine schlaff herabhängend, soll nicht gesehen haben. Bei der Untersuchung am 21. 5. teilnahmslos, Kopf leicht hintenübergebengt, mäßige Nackenstarre, Kernig +, Babinski angedeutet.	Wurde gebessert entlassen.	Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr 7.
Schwere Lethargie, durch 8 Tage hindurch Bulbärsymptome, flüchtige schlaffe und spastische Paresen, großbläsiger Herpes am Ohr, zeitweilig Trismus.	Ausheilung. In der ersten Zeit nach der Erkrankung andeutungsweise Agrypnie, Ausheilung ohne Störung.	Briefliche Mitteilung.
Wiederholte Krämpfe, Fieber, rechtsseitige Hemiplegie.	Vollständige Reparatur im Verlaufe von wenigen Monaten.	Briefliche Mitteilung.
Encephalitis?	Gestorben.	I. M. III 1940/27
Encephalitis?	Gestorben.	I. M. III 1858/27
Encephalitis?	Gestorben.	I. M. III 3630/27
Encephalitis (?)		I. M. III 3132/27
Encephalitis	Gestorben.	I. M. III 2072/27
Erbrechen, hohes Fieber, spastische Kontraktion an den oberen und unteren Extremitäten. Pyramidenläsionssymptome, Liquorbefund.	Entlassen nach 24 Tagen mit angedeuteter linksseitiger Facialisschwäche.	Briefliche Mitteilung.
Fieber, Schweißausbruch, große Überempfindlichkeit, im Anschluß daran Lähmung des rechten Armes (rechter Schultergürtel und rechte Oberarmmuskulatur gelähmt), Patellarreflexe und Achillessehnenreflexe normal.	Ungeheilt entlassen.	Briefliche Mitteilung.
Erkrankte mit Kopf- und Leibscherzen, Durchfall und Erbrechen. Dann am Nachmittag Apathie. Im Schlaf Zukuckungen in den Mundwinkeln, sowie tonisch-klonische Krämpfe in den Extremitäten. Läßt Urin unter sich. Bei der Aufnahme in die Klinik besteht keine Lichtreaktion der Pupillen. Ferner fehlen die Patellar-, Bauchdecken- und Achillessehnenreflexe. Babinski +, Oppenheim +, Kernigsches Symptom —. Lumbalpunktion: kein erhöhter Druck, der Liquor ist etwas trübe. Starke Pleocytose, Pandy +, Zucker —. Im weiteren Verlauf leichter Tremor der oberen Extremitäten und Kieferklemme. Temperatur 39°, am 1. 11. ist die Nackensteifigkeit geringer. Starke Spasmen beider Arme und des rechten Beines.	Bei der Entlassung aus der Klinik konnte kein pathologischer Befund mehr erhoben werden.	Mschr. Kinderheilk. 1929 im Druck.

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
63	Koepe, Gießen	weibl.	4 Jahre	14. 6. 28	27. 6. 28	13 Tage
64	Beumer, Göttingen	weibl.	1 Jahr	8. 5. 28	16. 5. 28	8 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Temperatur trotz 0,1 g Pyramidon 39⁶. 2. 11. Noch immer tiefe Bewußtlosigkeit, Temperatur 41⁰, wird 5mal täglich durch Sonde ernährt. 3. 11. keine Spasmen mehr, keine Nackensteifigkeit. Grobschlägiger Tremor beider Arme. Die Pupillen reagieren prompt auf Licht. Die Patellarreflexe und Achillessehnenreflexe sind +. Temperatur 40⁸, erbricht die ganze Abendmahlzeit. Die Lumbalpunktion zeigt unveränderten Befund. 4. 11. Das Kind öffnet die Augen und antwortet auf Fragen durch Kopfnicken. Noch immer Tremor der oberen Extremitäten. Die unteren Extremitäten sind schlaff, Temperatur 39³. Am 7. 11. Temperatur 37³. 9. 11. Kind schläft den größten Teil des Tages, weint sehr viel. Ist nicht zum Sprechen zu bewegen. 11. 11. Es führt einige Befehle aus. 12. 11. Patient sitzt aufrecht im Bett, sehr weinerlich. Urinuntersuchung o. B. 15. 11. Spricht heute morgen plötzlich mit den Kindern, nachdem es die vorhergehenden Tage völlig stumm war. Es setzt sich auf und nimmt spontan Nahrung. Das Kind erkennt die Tiere im Bilderbuch. Es kann nicht laufen oder stehen, läßt Urin und Stuhl noch unter sich. In den folgenden Tagen schrittweise Besserung. Patient kann stehen und mit Unterstützung auch gehen. Eine Intelligenzprüfung zeigt einen dem Alter des Kindes entsprechenden Befund. 20. 11. Entlassung.</p>		
<p>Tiefer Sopor, hohes Fieber, so daß zunächst die Diagnose Meningitis tbc., später Encephalitis lethargica, gestellt wurde. Mitte Juli 1928 Sensorium freier, Bewegung der Arme freier. Mitte Oktober noch immer ungewöhnliche motorische Unruhe und geistige Verwirrtheit.</p>	<p>November 1928 vollkommene Genesung.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Erkrankte mit Stöhnen und Schaum vor dem Munde. Ferner spastische Parese links, fixiert rege, keine Nackensteifigkeit. Patellarreflex links nicht auslösbar. Temperatur 40⁰, geringe klonische Zuckungen in der linken Hand. Tonus der Muskulatur des linken Beines und Armes bei der klinischen Untersuchung herabgesetzt. Keine aktive Bewegungen</p>	<p>13 Tage nach der Erkrankung geheilt entlassen.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
65	Beumer, Göttingen	weibl.	1 Jahr	Mai 1928	9 Tage nach der Impfung	9 Tage
66	de Rudder, Kinderklinik Würzburg	männl.	1 ¹ / ₄ Jahre	11. 5. 28	22. 5. 28	11 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>links. Schlaffe Lähmungen. Lumbaldruck erhöht, Liquor o. B. Noch am Abend des Aufnahmetages ist der Patellarreflex links zeitweise wieder da, ferner wird linkes Bein und linker Arm etwas bewegt. Am folgenden Tag weiterer Rückgang der Erscheinungen, gute Beweglichkeit, lacht, stellt sich auf die Füße. Nachmittags des folgenden Tages erneut Krämpfe der linken Körperhälfte, besonders Arm, klonische Zuckungen von 5 Minuten. Nach 3 weiteren Tagen entfiebert.</p> <p>Plötzlich heftige Krämpfe, die wochenlang anhielten. Der Mutter fiel starke geistige Veränderung auf. Pat. schlief sehr viel, sah nicht um sich, wenn die Mutter oder sonst jemand ans Bett kam, suchte nicht nach der Brust, sondern trank nur, wenn die Brustwarze direkt in den Mund geschoben wurde. Die Augen waren meistens geschlossen. Aufnahme am 24. 6. 1928 in die Klinik. Schläft fast immer, keine Paresen, keine Nackensteifigkeit, normale Reflexe, Kind reagiert nicht auf Anruf, fixiert nicht, reagiert wenig auf Schmerzreize, liegt stumpf und apathisch im Bett. Am 24. 6. leichte Krämpfe, am 25. 6. Zuckungen im Gesicht. Am 13. 7. bewegt sich das Kind etwas mehr, lacht manchmal, ist jedoch nicht zum Spielen zu bewegen, fixiert auch noch nicht. 16. 7. hat sich von selbst auf den Bauch gedreht, ist jetzt schmerzempfindlich. 18. 7. Kind bewegt sich wenig, fixiert, aber nur, wenn der Gegenstand in der Blicklinie liegt, dreht den Kopf nicht. Ist immer noch apathisch und schläft. Kann weder sitzen noch laufen, während es vor der Erkrankung nach Angaben der Eltern beides konnte. Wird auf Wunsch entlassen.</p> <p>Direkt im Anschluß an die Impfung sehr unruhig. Seit 22. 5. bettlägerig und Fieber, seit 24. 5. völlig bewußtlos, leichte Krämpfe, Aufnahme in die Klinik. Schweres Krankheitsbild, Extremitäten schlaff, beim Versuch des Aufrichtens knickt der Körper regungslos zusammen. Pupillen reagieren nur ganz langsam und vorübergehend, erweitern sich trotz Belichtung wieder.</p>	<p>Im Verein mit Windpocken neuerdings mehrfach Krampfanfälle, hinterher wieder aufgenommen. 27. 9. 1928. Im munteren Zustand und ohne krankhaften Befund seitens des Nervensystems entlassen.</p> <p>Einige Tage nach der Entlassung gestorben. Keine Obduktion.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p> <p>Briefliche Mitteilung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
67	von Mallinckrodt, Elberfeld	?	3 $\frac{1}{2}$ Jahre	1928	—	13 Tage
68	Eckstein, Kinderklinik, Düsseldorf	weibl.	1 $\frac{1}{4}$ Jahre	5. 2. 28	16. 2. 28	11 Tage
69	Eckstein, Kinderklinik, Düsseldorf	männl.	2 $\frac{1}{4}$ Jahre	10. 2. 28	19. 2. 28	9 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Linke Pupille weiter als rechte und schlechter reagierend. Keine Nackenstarre, keine pathologischen Reflexe, unregelmäßige Atmung, Temperatur 39°, Lumbaldruck nicht erhöht, normaler Liquor. Am Tage darauf Zustand unverändert. Babinski rechts +, links Dauerextensionsstellung der großen Zehe, Kind reagiert auf keinen Reiz, Fieber unverändert. Am 29. gegen ärztlichen Rat aus der Klinik geholt.</p> <p>Auf dem Spaziergang komatös erkrankt, keine weiteren Angaben.</p> <p>Erkrankte plötzlich unter wiederholtem Aufschreien und Fieber (38°). Liegt teilnahmslos im Bett, nach einigen Stunden Zuckungen und Krämpfe der ganzen linken Seite, die mehrere Stunden anhielten. Temperatur stieg auf 41°. Bei der Aufnahme in die Klinik tiefe Benommenheit, Lähmung des linken Arms und Beins, Babinski —, Oppenheim —, Pupillen reagieren auf Licht. Im weiteren Verlauf Lumbaldruck erhöht, Pandy +, Zellen vermehrt (180/3), leichter Fußklonus links. Schmerzempfindung herabgesetzt. Am 18. 2. nicht mehr benommen aber apathisch. Linkes Bein wird frei bewegt, doch nicht die Adductoren. 25. 2. Patellarreflexe am linken Bein sehr lebhaft, ebenso Achillessehnenreflexe, während rechts die Reflexe normal sind. Bei der Sensibilitätsprüfung Abwehrbewegungen mit dem linken Bein, Arm bleibt schlaff liegen. 21. 3. ungeheilt entlassen.</p> <p>Erkrankt mit 39° Temperatur, Erbrechen, Krämpfen und Schweißausbrüchen. Ferner nach einigen Stunden Bewußtlosigkeit. Bei der Aufnahme in die Klinik auffallende Muskelrigidität aller Extremitäten. Kiefer wird zusammengepreßt, benommen. Sehnenreflexe sehr lebhaft. Pupillen eng, Kernig +, Brudzinski +, mäßige Nackensteifigkeit. Lumbaldruck stark erhöht, Liquor klar, keine Zellvermehrung, Zucker ++, Pandy —. Kurz nach der Aufnahme tonische Krämpfe, so daß das Kind völlig steif war. Übertragung des Liquors auf einen Affen (<i>Macacus rhesus</i>) intralumbal. Das Zentrifugat des Liquors wurde 3 Kaninchen</p>	<p>5 Tage nach der Erkrankung gestorben.</p> <p>Nachuntersuchung November 1928 ergibt schwere Imbecillität mit spastischen Paresen des linken Arms und Beins.</p> <p>Nachuntersuchung Dezember 1928 ergab noch immer starke Rigidität der gesamten Muskulatur, die Sitzen und Gehen unmöglich macht, sowie starke Herabsetzung der Intelligenz.</p>	<p>Z. ärztl. Fortbildg. 25, 178 (1928).</p> <p>Klinische Beobachtung.</p> <p>Klinische Beobachtung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
70	Aron, Breslau	?	1 $\frac{1}{4}$ Jahre	12. 6. 28	24. 6. 28	12 Tage
71	Kleinschmidt, Hamburg	weibl.	11 Mon.	1928	—	5 Tage
72	Freudenberg, Marburg	weibl.	5 $\frac{1}{12}$ Jahre	5. 9. 28	17. 9. 28	12 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>in die rechte Cornea eingepft. Bei mehrmonatlicher Beobachtung zeigten die Tiere keinerlei Krankheitserscheinungen. 22. 2. Die Muskelrigidität hält auch die Nacht über an und wird nur gelegentlich durch tonisch-klonische Krämpfe unterbrochen. Auch in den folgenden Tagen keine wesentliche Änderung. Die Rigidität der Muskulatur steht im Vordergrund. 29. 2. fixiert das Kind und lacht. Sitzen und Stehen wegen der Muskelrigidität ausgeschlossen. Bei weiteren Lumbalpunktionen normale Liquorverhältnisse. 19. 3. zum erstenmal fieberfrei. 31. 5. ungebessert entlassen.</p>		
<p>Encephalitische Erscheinungen, die nach Lumbalpunktion verschwanden.</p>	<p>Gesund entlassen und auch Dezember 1928 völlig gesund.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Beginn mit Fieber, am 6. Tage Krämpfe, die sich in schneller Folge (20—30mal am Tage) 10 Tage lang wiederholten, Benommenheit, auch zwischendurch Parese des linken Beins und Arms. Links inkonstanter Babinski. Aufhören der Krämpfe und Rückgang der Parese, aber völlige Apathie, Nahrungsverweigerung.</p>	<p>Sehr langsame Besserung, aber es bleibt Störung der geistigen Funktionen.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>
<p>Erkrankte mit Schüttelfrost und krampfartigen Zuckungen in Händen und Füßen. Nach den Anfällen ist das Kind sehr elend und erbricht. Am folgenden Morgen 39° Temperatur. Starke Rückenschmerzen, leichte Benommenheit, am Abend läßt das Kind unter sich. Später Flockenlesen, Phantasieren. Nahrungsverweigerung, große Empfindlichkeit. Klinischer Befund: am 19. 9. Temperatur 39°, Atmung 35, Puls 82. Starke vasomotorische Rötung des Gesichtes, der Körper blaß. Pupillen reagieren prompt auf Licht. Die Sehnenreflexe sind durchweg gesteigert. Es besteht Klonus der Patella und Achillessehne. Links positiver Babinski. Kernig und Brudzinski beiderseits +, deutliche Nackensteifigkeit. Ausgesprochene Benommenheit, aus welcher das Kind durch Anruf zu erwecken ist. Das Kind wird oftmals von Krämpfen befallen, welche die Arme, die Kaumuskeln und den Mund betreffen. Dazwischen Stöhnen, starke Vasolabilität. Lumbalpunk-</p>	<p>Am 25. 9. Tod unter Atemlähmung. Sektion: Encephalitis und Pneumonie.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
73	Freudenberg, Marburg	männl.	1 Jahr	19. 8. 28	24. 8. 28	5 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>tion: Druck 170 mm, 20 ccm abgelassen, Pandy ++, Sonnenstäubchenphänomen +, Zellenzahl 101/3, Zuckerbestimmung 72 mg pro 100. Keine Bakterien färberisch und kulturell nachweisbar. Eine Wiederholung der Punktion nach 3 Wochen ergibt ganz analoge Verhältnisse. In den folgenden Tagen mußte wegen Zunahme der Krämpfe (Trismus) zur Sondenernährung gegriffen werden, Kind immer tiefer benommen, läßt alles unter sich gehen. Am 21. 9. erlöschen die Beinreflexe, der Muskeltonus der Beine sinkt. An den Armen besteht starker Rigor. Die linke Pupille ist entrundet. Am 22. 9. stridoröses Rasseln. Die Temperatur sinkt, Puls und Atmung steigen jäh an. Es entwickelt sich das Bild einer Pneumonie. Zunehmender Verfall.</p> <p>Beginn mit Krämpfen und gänzlicher Bewußtlosigkeit. Nachher auf ein Beruhigungsmittel Erholung. Am 24. 8. wieder Krämpfe, welche unter Remissionen 1¹/₂ Stunden anhalten und den ganzen Körper betreffen. Hierbei tiefe Bewußtlosigkeit, nachher Erbrechen und Blutabgang mit dem Stuhl. Am 25. 8. große Unruhe, die Mutter wird nicht mehr erkannt. 26. 8. Wieder Krämpfe, Abendtemperatur 39⁴. Bei der Klinikaufnahme 40¹, tiefe Benommenheit, Pupillen weit, aber reaktionsfähig. Sämtliche Beinreflexe, sowie die Cremasterreflexe sind erloschen. Keine Zeichen von Meningitis, keine Nackensteifigkeit. Bei Nadelstichen in die Fußsohle werden die Beine bewegt. Armreflexe gesteigert. Innere Organe o. B. Lumbalpunktion: 380 mm, Pandy +, Nonne und Kochprobe negativ. Zuckerbestimmung 83 mg auf 100 ccm. Am Nachmittag wiederholte Krämpfe, besonders der rechten Gesichtshälfte, sowie des rechten Armes. 27. 8. Morgentemperatur 39⁷. Atmung anfallsweise röchelnd, wiederholt Krämpfe, auch im rechten Bein. Patellarreflexe heute auslösbar. Rechte Pupille weiter als linke. 28. 8. Temperatur nur 38³, Kind heute frischer, die Atmung ungestört, schläft, gähnt häufig, nur angedeutete Krampfanfälle. Pupillendifferenz besteht noch. Patellarreflexe</p>	<p>Entlassungsbefund am 22. 9.: Außer einer geringen motorischen Differenz zu ungunsten des rechten Beines und einem Zurückbleiben des rechten Facialis bei starken Innervationen keine Veränderung.</p>	<p>Briefliche Mitteilung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
74	Gins, Altona-Blankenese	?	1 Jahr	1928	—	—
75	Gins, Zeitz	?	1 Jahr	1928	—	—
76	Gins, Regierungsbezirk Münster	?	1 Jahr	1928	—	—
77	Gins, Berlin	männl.	1 Jahr	1928	—	—
78	Gins, Schona, Kreis Torgau	weibl.	1 Jahr	1928	—	—
79	Gins, Eidingshausen (Minden)	männl.	1 Jahr	1928	—	—
80	Gins, Seesen	weibl.	1 Jahr	1928	—	—
81	Gins, Langenreichenbach (Merseburg)	weibl.	2 Jahre	1928	—	—
82	Degkwitz, Greifswald	weibl.	19 Mon.	1928	—	12 Tage
83	Mader, Frankfurt	weibl.	3 ³ / ₄ Jahre	1928	—	8 Tage
84	Mader, Frankfurt	männl.	6 Mon.	1928	—	17 Tage
85	Kreuser, Saarbrücken	weibl.	1 ¹ / ₄ Jahre	2. 5. 28	14. 5. 28	12 Tage
86	Uffenheimer, Magdeburg	männl.	3 ¹ / ₄ Jahre	1928	—	8 Tage
87	Uffenheimer, Magdeburg	weibl.	1 ¹ / ₃ Jahre	1928	—	8 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>beiderseits auslösbar, links gesteigert. In den folgenden Tagen schwindet die Benommenheit, die Temperatur sinkt, ebenso der Puls. Die Pupillendifferenz geht zurück. Keine Krämpfe mehr. Bei der Erholung fällt eine grobe Ungeschicklichkeit (Apraxie) am rechten Arm auf, die sich erst in der 2. Hälfte des Septembers besserte.</p>		
<p>Encephalitis.</p>	?	I. M. III 80/28,
<p>Tetanie oder Encephalitis.</p>	Gestorben.	I. M. III 1990/28,
<p>Bronchitis oder Encephalitis (?).</p>	„	I. M. III 1260/28,
<p>Encephalitis.</p>	„	I. M. III 1706/28,
<p>Encephalitis (?).</p>	„	I. M. III 1731/28,
<p>Encephalitis.</p>	—	I. M. III 1968/28,
<p>Encephalitis.</p>	—	I. M. III 1431/28,
<p>Encephalitis.</p>	Gestorben.	I. M. III 1731/28,
<p>Erkrankt mit Durchfall und Schlafsucht. Am folgenden Tag Bewußtlosigkeit und Krämpfe, hohes Fieber, 8 Tage vollständig bewußtlos, Krämpfe, durch Narcotica kaum beeinflufbar. Im Lumbalpunktat mehrmals Pandy +, sonst o. B.</p>	Geheilt.	Briefliche Mitteilung.
<p>Kopfschmerzen, Wesensänderung, Fieber, Blasenmastdarminkontinenz, Pyramiden- und Pupillensymptome, leichter Meningismus.</p>	Nach 3 Wochen geheilt.	Schriftliche Mitteilung.
<p>Beginn nach 17 Tagen mit encephalitischen Erscheinungen und positivem Liquorbefund. Keine Lähmungen.</p>	Heilung nach 1 Woche.	Briefliche Mitteilung.
<p>Fieber, „es ließ sich hängen“ und konnte die Augen nicht mehr aufmachen (Ptosis?), am 17. 5. 1928 Nackensteifigkeit und Benommenheit.</p>	19. 5. 1928 gestorben. Keine Sektion.	Briefliche Mitteilung.
<p>Fieber, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Geh- und Stehunsfähigkeit, später schwanken und taumeln. Fehlen der Bauchdeckenreflexe, Liquor und Augenhintergrund o. B.</p>	Nicht geheilt entlassen.	Briefliche Mitteilung.
<p>Fieber, konnte 3—4 Tage nicht laufen, „die Beine waren steif“.</p>	Offenbar geheilt. Keine ärztliche Beobachtung, Angaben stammen aus der Fürsorge, daher fraglicher Fall.	Briefliche Mitteilung.

Nr.	Aut or und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
88	Stolte, Breslau	männl.	1 Jahr	1928	—	15 Tage
89	Stolte, Breslau	männl.	1 Jahr	1928	—	14 Tage

Nach Abschluß der Arbeit kamen noch

90	Anders, Freiburg i. B.	weibl.	12 Jahre	1927	—	13 Tage
91	Eckstein, Düsseldorf	männl.	12 Jahre	6. 5. 29	21. 5. 29	15 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Rechtsseitige Krämpfe, kein Fieber, in Anschluß daran rechtsseitige Lähmung. Aufnahmebefund: Hemiparese rechts, Facialisparese, Reflexe an den rechten Extremitäten auslösbar, schlaffe Lähmung des rechten Arms, rechte Hand in Pfötchenstellung, Bauchdecken rechts deutlich schlaffer als links. Lumbalpunktion ergibt erhöhten Druck, Liquor sonst o. B.</p>	Nicht geheilt.	Briefliche Mitteilung.
<p>Tonisch-klonische Krämpfe, die mehrere Minuten dauern. Liquor klar, im Strahl, starke motorische Unruhe, leicht getrübbtes Sensorium, rechter Arm wird in Semiflexion gehalten, Daumen eingeschlagen, ausgesprochene Hypertonie, Patellar- und Achillessehnenreflexe gesteigert. Babinski +.</p> <p>Im weiteren Verlauf tiefe Benommenheit, zeitweise Cheyne-Stokessches Atmen, Lumbalpunktion ergibt normalen Druck, Pandy —, 30 Lymphocyten pro cmm, am Abend desselben Tages fibrilläre und leichte klonische Reizerscheinungen in dem von der Parese betroffenen Arm.</p>	Exitus.	Briefliche Mitteilung.

folgende 3 Fälle zu meiner Kenntnis:

<p>Erkrankte akut mit Kopfwegh und hohen Temperaturen (über 40°). Somnolenz, die rasch in ein Koma übergang. Noch am selben Abend exitus letalis. Der klinische Befund war folgender: Die Reflexe der unteren Extremitäten nahmen langsam ab. Kein Babinski. Die Kaumuskulatur zeigte einen chronischen Trismus. Von bulbären Symptomen war sog. Gruppenatmung zu beobachten, jedoch kein typischer Cheyne-Stokes. Bald Blasenlähmung und Stuhlinkontinenz. Pupillen reagieren gut, gestaute Venen, keine Stauungspapille. Leichter Kernig, geringe Nackenstarre, die jedoch nicht zunimmt. Lumbalpunktion: Liquordruck stark erhöht. Klares Punktat, rein leukocytärer Typ im Sediment. Bakteriologisch steril.</p>	<p>Sektion 219/1927. Prof. Dr. Anders (Path. Institut, Freiburg): Starke Schwellung beider Gehirnhälften, Gehirnfurchen völlig verstrichen, Ödeme der Meningen, starke Blutfüllung der Hirngefäße. Mikroskopisch schwerste Veränderungen im Sinne von Infiltraten, Blutungen und degenerative Veränderungen (Fettkörnchenzellen) vor allem in der Rinde und in der Brücke, sowie in den Stammganglien. Pathologisch-anatomische Diagnose: schwere Encephalitis.</p>	<p>Briefliche Mitteilung und Diskussionsbemerkung auf dem Kongreß für Kinderheilkunde, Wiesbaden 1929.</p>
<p>Am 21. 5. hohes Fieber, Kopfschmerzen, kein Erbrechen. 22. 5. Hohes Fieber, Kind schlief sehr viel, klagt über Kopfschmerzen.</p>	<p>Sektionsbefund 501/29. Dozent Dr. Schleusing (Pathol. Institut Düsseldorf): Die Blutleiter enthalten</p>	<p>Klinische Beobachtung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erschei- nungen	Inkubation

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>23. 5. Sensorium getrübt, läßt Urin unter sich, war steif, konnte den Kopf nicht mehr bewegen. In die Klinik wegen Meningitis überwiesen. Bei der Aufnahme tiefe Somnolenz, die aber im Laufe des Tages wechselt. Auf Anfragen gibt er keine Antwort; doch öffnet er die Augen. Die Aufforderung, die Hand zu geben, wird nicht ausgeführt; ebenso die Zunge herauszustrecken. In Zwischenpausen von 15 Sekunden erfolgt gelegentlich eine Serie von Lidschlägen. Puls 78, Temperatur 37², maskenhaftes Gesicht. Die Atmung ist verlangsamt und vertieft. Bauch ist kahnförmig eingezogen. Es besteht leichter Meningismus. Brudzinski +, Kernig +. Es besteht eine wechselnde Steifigkeit der Extremitäten. Das Verhalten der Patellarreflexe ist ebenfalls wechselnd; gelegentlich mehr, gelegentlich weniger auslösbar. Babinski bds. deutlich +, Facialis bds. +, Fußklonus auslösbar, leicht erschöpft, Dermographismus ++, leichter Strabismus convergens links. Wenn man den Patienten aus seiner Apathie bringt, so folgt er langsam mit den Augen auf Bewegungen. Pupillen reagieren prompt. Gelegentlich tiefes Aufseufzen, auf eindringliche Aufforderung hin führt Patient, wenn auch extrem langsam, Bewegungen aus, z. B. greift er an die Nase. Auf dem linken Oberarm, nahe dem Schultergelenk 4 verborkte Impfstellen von Bohnengröße. Die Umgebung ist etwa in Kleinhändlergröße induriert und schwach gerötet. Hals- und Nackendrüsen von Bohnengröße und von normaler Beschaffenheit. An den Armen sind keinerlei Reste einer früheren Impfung zu sehen. Herz: Grenzen normal, Töne rein. Lungen: soweit bei der Lage festzustellen keine katarrhalischen Geräusche. Abdomen eingefallen, Milz und Leber nicht vergrößert. Das Öffnen des Mundes ist schwierig, da Trismus besteht, der sich bei Öffnungsversuchen verstärkt. Rachen stark gerötet. Tonsillen nicht sichtbar. Ein Krampfanfall wurde nicht beobachtet. Nach der Mundinspektion trat Zähneknirschen auf. Blutbild: 82% Hämoglobin, 4 300 000 Erythrocyten, 10 900 Leukocyten, 62% Segmentk., 17% Stabk., 20% Lympho-</p>	<p>fast überall flüssiges Blut. Nur im abhängigen Teil des oberen Längsblutleiters findet sich ein dunkelroter bis grauroter brüchiger Blutpfropf. Gleiche Blutpfropfe lassen sich in den anschließenden Venen der weichen Häute erkennen. Die weichen Häute weisen an den betreffenden Stellen kleine, verwachsene, unscharf begrenzte Blutaustritte auf. Sonst erscheinen die weichen Häute zart, die in ihnen verlaufenden Gefäße sind bis in die kleinsten Äste stark gefüllt. Die Wandung der Gefäße erscheint überall zart. Beide Hirnhälften sind gleichgroß, Furchen und Windungen sind deutlich voneinander geschieden, deutlich ausgeprägt. Hirngewicht 1490 g. Auf dem Schnitt erscheint das Hirngewebe stark gequollen, stark bluthaltig. Die Rinde hat eine fast bläulichgraue Farbe, während das Mark mehr graurötlich gefärbt erscheint. Massenhaft lassen sich abwischbare Blutpunkte erkennen. Graue und weiße Substanzen lassen sich deutlich voneinander scheiden. Beide Seitenhöhlen enthalten wenige ccm einer klaren serösen Flüssigkeit. 3. und 4. Höhle sind leer. Aderhautgeflechte und Gefäßplatte sind zart, dunkelrot, stark blutgefüllt. Schnitte durch den Hirnstamm, die Stammknoten, die Brücke, das verlängerte Mark und das Kleinhirn lassen überall die starke Blutfüllung, keine weiteren Veränderungen erkennen. Mikroskopische Untersuchungen: Schnitte vom Großhirn, vom Hirnstamm, insbe-</p>	

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>cytosen, 1⁰/₀ Monocyten. Lumbalpunktion: Liquor klar, kein Spinnwebgerinnsel. Pandy —, Nonne —, Zucker ++ (95 mg⁰/₀), Druck 32 ccm H₂O. Zellen 30/3. Wassermannreaktion —, Tuberkulose 1:1000 Koch —, Cuti —. Urin o. B. Stuhl angehalten. 24. 5. 1929. in der Nacht trat vorübergehend ein auffallend blasses Munddreieck auf, das am Morgen wieder verschwunden war. Heute morgen ist der Zustand im allgemeinen unverändert. Katatonische Stellung und stereotypische Bewegungen der Arme, besonders des rechten Arms. Nachmittags: Zustand ist im allgemeinen unverändert. Kind liegt sehr benommen da und reagiert nur auf energischen Zuspruch. Bei der Lumbalpunktion (die den gleichen Befund wie die gestrige ergibt, allerdings ohne Druckerhöhung) wurde Chloräthylrausch ausgeführt, jedoch spannte das Kind und hielt sich ganz steif. Auch in Äthernarkose war die Steifigkeit nicht zu überwinden. Kind ist bei Berührung sehr empfindlich. Starkes Schwitzen. 25. 5. Junge sieht heute morgen schlechter aus. Augen eingefallen, etwas Conjunctivitis, Augenlider stehen halb offen. Augäpfel wandern langsam hin und her. Obere Extremitäten ziemlich rigide, besonders die linke Hand wird steif gehalten. Am linken Unter- und Oberarm bis zur Hälfte des Oberarms Haut bläulich verfärbt, kleinste Hautblutungen: Rumpel-Leed, infolge Stauung am Tage vorher. Junge reagiert heute nicht auf Anruf. Der Grad der Somnolenz ist tiefer als gestern. 25. 5. Untersuchung Prof. Sioli (Prov. Heil- und Pflegeanstalt, Düsseldorf-Grafenberg): Schwere Benommenheitszustand, liegt reglos mit halb offenen Augen da, fixiert nicht, reagiert nicht auf Anrede und Anruf und nicht auf die meisten der Untersuchungsmaßnahmen. Kopf wird nach links gedreht und gehalten, bei Drehung des Kopfes ganz langsame Abwehrbewegungen der Arme, Kopf geht sofort wieder in Linksdrehung. Keine Nackensteifigkeit, keine ausgesprochene Wirbelsäulensteifigkeit. Augen stehen nach links, vielleicht etwas konvergierend. Auf dem ganzen Körper und Kopf starke Venenzeichnung, Gesichts-</p>	<p>sondere vom Boden des 3. Ventrikels, weiter vom Hippokampus lassen neben einer beträchtlichen Erweiterung der Gefäße und praller Blutfüllung Zellinfiltrationen um mittlere und kleinere Gefäße, seltener um Capillaren erkennen. Es handelt sich dabei um meist rundzellige Elemente, mit dunkelfärbbarem runden Kern. Hie und da erscheinen aber auch die Zellen länglicher, lassen dann auch einen blassen färbbaren und mehr ovalen Kern erkennen. Die perivascularären Lymphscheiden zeigen hie und da eine deutliche Erweiterung, die Infiltratzellen und Gefäßwandzellen eine feintropfige Verfettung. Bei gewöhnlichen Färbungen (Hämatoxilin-v. Gieson, Hämalalaun, Hämalalaun-Sudan) lassen sich Veränderungen an den nervösen Elementen nicht mit Sicherheit erkennen. Kleinhirn, Hirnschenkel, Brücke, verlängertes Mark und Rückenmark lassen wohl stark erweiterte Gefäße und Andeutungen von perivascularären Infiltrationen erkennen, doch erscheinen hier die Befunde nur eben angedeutet.</p> <p>Path.-anat. Diagnose: Encephalitis (s. Abb. 46 und 47, S. 651).</p>	

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erschei- nungen	Inkubation

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>farbe rot, bis auf Munddreieck, während der Untersuchung mehrfacher Wechsel der Rotfarbe. Dermographie stark erhöht. Keine Gesichtsbewegungen, Gesicht selbst sieht maskenhaft steif aus. Keine spontanen Gliederbewegungen. In Armen und Beinen Starre bei passiven Bewegungen, von wechselnder Stärke links mehr wie rechts. Bauch kahnförmig. Kniesehnenreflexe sehr schwer auslösbar, ihre Auslösung gelingt nur vereinzelt Male, an Stärke nicht erhöht. Babinski +, Oppenheim +, Gordon +, Rossolinow -, Mendel-Bechterew -, aber dabei Babinskibewegungen der großen Zehe, erschöpfbarer Fußklonus, keine Klopfempfindlichkeit des Kopfes. Pupillen mittelweit, normale Reaktion. Diagnose (unter Berücksichtigung des Liquorbefundes und der Anamnese): Encephalitis. 26. 5. Zustand wesentlich verschlechtert. Tief eingesunkene Augen, starke conjunctivale Injektion. Heute Strabismus divergens. Hohes Fieber: 41°. Kind ist fast soporös, reagiert überhaupt nicht, Kopf kann heute ohne Widerstand auf die andere Seite gelegt werden und verbleibt in dieser Stellung im Gegensatz zu gestern. Starke Venenzeichnung auf dem ganzen Körper, insbesondere auf dem Rumpf bis zum Hals. Blasses Munddreieck. Reflexe: Sehnenreflexe nicht auslösbar. Babinski +, bds., Oppenheim +. Am rechten Unterschenkel und Fuß mehrere nußgroße rote Flecke, nicht erhaben. Alle Extremitäten rigide, besonders linker Arm. Trismus. Fast soporöse Atmung, beschleunigte (Fieber!) Herzaktion, beschleunigt systolische und diastolische Geräusche. Puls weich und leicht unterdrückbar. Verordnung: Herzmittel lauwarmer Packungen. Nachmittags: Junge ist ausgesprochen soporös, Atmung jetzt beschleunigt, starke Cyanose mit starker Venenfüllung. Extremitäten kühl, trotzdem Temperaturen zwischen 41° und 42° C. Einige Stunden später ist Kind moribund. Fliegender Puls. Starke Cyanose, plötzlicher Temperatursturz auf 35° C., gleichzeitig fühlen sich die Extremitäten, die vorher kühl waren, heiß an. Kurz nachher war die</p>		

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation
92	Eckstein, Düsseldorf	weibl.	1 $\frac{1}{2}$ Jahre	8. 5. 29	15. 5. 29	7 Tage

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Temperatur wieder 41° C. Exitus letalis gegen Abend.</p> <p>Die Temperaturen waren zwischen 37⁵ und 39°, nur am letzten Tag stieg die Temperatur auf 41° an.</p> <p>Bei der Aufnahme wurde Blut zur Untersuchung auf Vaccinevirus entnommen. 1 cem Citratblut nach Ohtawara auf Kaninchen übertragen ergab eine positive Reaktion! Aus dem Gehirn konnte post mortem das Virus nicht mehr gezüchtet werden.</p> <p>(Klinische Symptome s. Abb. 45, S. 651.)</p> <p>15. 5. wollte Kind nicht laufen, doch besserte sich der Zustand wieder. Vom 22. 5. an auffallend hinfällig, schläft viel und will nicht essen, greift nach dem Kopf. 23. 5. Zustand hat sich verschlechtert, starke Salivation, Pupillenreaktion fraglich, klonische Krämpfe der linken Hand. 24. 5. Trismus, Temperatur 37⁵, wird in die Klinik gebracht. Bei der Aufnahme liegt das Kind scheinbar in tiefem Schläfe, zwischen den wenig geöffneten Lippen ist die Zunge leicht hervorgestreckt. 20 Atemzüge in der Minute, Atmung vertieft, aber regelmäßig. Beim Berühren des Kindes erfolgt eine leichte Zuckung durch den ganzen Körper und ein tiefes Inspirium, ohne daß das Kind dabei aufwacht. Es besteht bei passiven Bewegungen eine gewisse Steifigkeit in den unteren Extremitäten, dabei stöhnt das Kind schmerzhaft im Schläfe, ohne dabei zu erwachen. Beim Wenden des Kopfes fließt eine große Menge Speichel aus dem Munde. Es besteht keinerlei Nackensteifigkeit. Fontanelle noch eine Fingerkuppe offen, nicht gespannt. Legt man das linke Bein nach oben, entsteht ein tonischer Streckkrampf, gleichzeitig wurmförmige Bewegungen des linken Oberarms. Schon bei bloßen Berührungen stöhnt das Kind im Schläfe. Beim Kneifen sind nur auf der linken Seite Abwehrbewegungen, während der rechte Arm und die unteren rechten Extremitäten gelähmt liegen. Starker Dermographismus. Patellarreflexe bds. sehr lebhaft. Ebenso Radialis bds. +, Facialis -, Babinski bds. +, Bauchdeckenreflexe bds. schwach auslösbar. Hebt man dem Kind die Augenlider</p>	<p>Wird am 7. 6. 1929 gebessert entlassen.</p>	<p>Klinische Beobachtung.</p>

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>empor, so sieht man einen konvergenten Strabismus. Rechte Pupille reagiert schwach auf Lichteinfall, linke nicht. Am linken Oberarm ist eine etwa kleinhändtellergröße livid verfärbte infiltrierte Stelle mit 4 bohngroßen, borkig bedeckten Impfstellen. Öffnung des Mundes ist wegen starken Trismus nicht möglich.</p> <p>Lungen: normaler Klopfeschall und Vesikuläratmen, Herz o. B. Puls 140 pro Minute. Leib etwas eingesunken, Leber und Milz nicht fühlbar vergrößert. Genitale o. B. Drüsen: Axillardrüsen links stark geschwollen, sonst o. B. Urin: Alb. —, Z. —, Sed. o. B. Stuhl o. B. Tuberkulose 1:1000, Koch —, Cuti —, Wassermannreaktion —, 13 500 Leukocyten, 14 Stabk., 46 Segmentk., 38 Lymphocyten, 2 Monocyten, Hämoglobin 79% (Sahli).</p> <p>Lumbalpunktion: anfänglich kam mit Blut vermischter Liquor, der später vollkommen klar wurde. Druck: 18 cm, Liquor nachher völlig klar. Pandy —, Nonne —, Zucker +, Zellen 45/3, Zucker (Hagedorn - Jensen) 75 mg^o/o.</p> <p>24. 5. Kind stöhnt leise, gelegentlich profuse Schweißausbrüche, deutlicher Speichelfluß. 25. 5. Kind liegt ruhig da, somnolent, äußert nur bei Berührung, Unbehagen und Schmerzempfindung. Kein Stöhnen. Noch immer starker Speichelfluß. Reflexe unverändert. Trismus. 25. 5. Untersuchung von Herrn Prof. Sioli: Benommenheitszustand mit leichtem Klagen bei der Untersuchung. Alle Gliedmaßen werden gelegentlich bei der Untersuchung bewegt. Sonst liegt das Kind vollständig ruhig, mit leicht nach hinten geneigtem Kopf. Bauch etwas eingezogen, Haut o. B. An den Lippen eingetrockneter Speichel. Im gewaltsam geöffneten Munde stark vermehrter Speichel. Augenlider geschlossen. Pupillen mittelweit, gleichweit. Lichtreaktion vorhanden, aber träge, bds. Spannung im rechten Arm dauernd etwas stärker als im linken, in anderen Gliedern keine Spannung. Sehnenreflexe ungestört. Babinski +, Gordon + (physiol.). Bei allen passiven Bewegungen stöhnt das Kind. Dermographie ohne wesentliche Erhöhung.</p>		

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation

Symptome	Ausgang	Bemerkung
<p>Diagnose (unter Berücksichtigung des Liquorbefundes): Encephalitis. 26. 5. Kind sieht etwas besser aus, gute Farbe, noch immer tiefe Benommenheit, war aber in der Nacht vorübergehend klarer. Kind stöhnt weniger als gestern. Reflexe unverändert wie gestern. Speichelfluß hat etwas nachgelassen. Trismus. Extremitäten nicht rigide. 27. 5. Kind trinkt jetzt spontan. Allgemeinzustand etwas gebessert. Kind wird zeitweise klar, ist meist aber noch benommen und weinerlich. Reflexe unverändert. Kein Meningismus. Heute nachmittag Zustand im wesentlichen unverändert, Schlafsucht. 28. 5. Das Kind reagiert auf die Umgebung, schläft nicht mehr so viel, trinkt mit Lust, hält selbst die Flasche, kein Trismus mehr, die Bewegungsarmut besteht noch fort, die Glieder fallen beim Hochheben schlaff wieder herab, Kernig —, keine Nackensteifigkeit. 29. 5. Kind ist heute sehr munter, macht keinerlei kranken Eindruck mehr. Schläft normal viel. Reflexe wie gestern.</p> <p>30. 5. Kind ist munter, ißt gut.</p> <p>1. 6. Völlig normales Verhalten, die Schläffheit der Extremitäten ist verschwunden. Kind bewegt sich frei, kein Speichelfluß mehr, keine Reflexanomalien. 3. 6. Wohlbefinden. Kind bewegt sich völlig frei, ißt gut, kein Fieber, Pulmones und Cor o. B., Reflexe normal, Facialis bds. +, sonst keine path. Reflexe, Tonus der Muskulatur normal. Impfstellen abgetrocknet. 4. 6. Pupillen mittelweit, gleichweit, rund. Reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Strabismus convergens rechts. Kein Nystagmus.</p> <p>Cornealreflexe bds. +, Conjunctivalreflexe +, Facialis o. B., Peronäus o. B., keine Muskelüberregbarkeit auf mechanischen Reiz, Bauchdeckenreflexe beiders. +. Patellar- und Achillesreflexe +, kein Klonus. Babinski, Oppenheim, Mendel-Bechterew, Rossalino o. B. Tonus der Muskulatur normal. Keine Spasmen, keine Paresen, keine Ataxie, Kind steht fest, Gang o. B. Keine gröberen Sensibilitätsstörungen auf Schmerzreize. Kind ist vergnügt, plappert, spielt. Hat guten Appetit. Kein Verschlucken beim Essen oder</p>		

Nr.	Autor und Ort	Geschlecht	Alter	Geimpft am	Nervöse Erscheinungen	Inkubation

Bevor wir auf die auch heute noch ungeklärte Frage der Ätiologie der Vaccinationsencephalitis eingehen, soll noch die Encephalitis nach Pocken besprochen werden. Bekanntlich sind cerebrale Komplikationen bei Pocken schon früher beobachtet worden. Sie treten verhältnismäßig selten auf, zeigen aber manche Ähnlichkeit im klinischen Verlauf mit den postvaccinalen Erkrankungen. Die Inkubationszeit ist einem stärkeren Wechsel unterworfen, sie fällt zwischen das Auftreten der Eruptionen und den 24. Tag. Glanzmann hat die in der Literatur mitgeteilten Fälle zusammengestellt:

Gubler und Laborde	Variola	Aphasie	Eruptionsstadium
Combemale	„	Aphasie, Ataxie	11. Tag
Westphal (Fall 1)	„	Aphasie	1. und 2. Tag
Westphal (Fall 2)	„	Aphasie, Ataxie	Eruptionsstadium
Westphal (Fall 4)	„	„ „	17. Tag
Whipham und Myers	„	„ „	4. „
Aldrich	„	„ „	15. „
Klineberger	„	Aphasie, Hemiplegie	etwa 28 Tage
Leroy d'Étiolles	„	Paraplegie	24. Tag
Westphal	„	Myelitis	11. „
Westphal	„	„	7. „
Bernhardt und Guttstadt	„	„	8. „
Eichhorst	„	„	15. „

Bei den nahen Beziehungen der Pocken zu der durch die Schutzimpfung hervorgerufenen „künstlichen Infektion“ sind diese Beobachtungen von Bedeutung, da sie darauf hinweisen, daß auch das nicht modifizierte Pockenvirus in der Lage ist, nervöse Komplikationen auszulösen. Fernerhin ist möglicherweise auch die Tatsache von Bedeutung, daß sowohl bei den echten Pocken, wie nach der Vaccination die nervösen Komplikationen verhältnismäßig selten auftreten. Da die echten Pocken in Deutschland nur ganz sporadisch vorkommen, so läßt sich der zahlenmäßige Anteil der cerebralen Komplikationen bei den Pocken nicht erfassen. Bei den Pockenschutzimpfungen kann man leichter einen Überblick über diese Frage gewinnen. Wie wir ausgeführt haben, sind in Deutschland 1912—1928 89 Fälle von postvaccinaler Encephalitis beobachtet worden. Diese auf dem ersten Blick außerordentlich groß erscheinende Zahl, die natürlich nicht beanspruchen kann, sämtliche nervösen Vaccinations-

Symptome	Ausgang	Bemerkung
Trinken; im Verhalten keinerlei Störung der Psyche zu konstatieren. Wird geheilt entlassen. Der Strabismus convergens besteht noch. Klinische Symptome s. Abb. 48–50, S. 652. Blut, Liquor, Speichel und Rachenschleim am 24. 5. auf Pockenvirus nach Ohtawara untersucht. Der Tierversuch verläuft negativ. Der Impfschorf war 24. 5. (also 19 Tage nach der Impfung) noch stark +.		

schäden in Deutschland zu enthalten, ist aber doch eine außerordentlich kleine, wenn man die Anzahl der Pockenschutzimpfungen in Deutschland berücksichtigt. Einer Mitteilung von Breger über die Tätigkeit der staatlichen Impf-anstalten im Deutschen Reiche entnehmen wir folgende Angaben:

Erstimpfungen		Wiederimpfungen	
1921	1 302 100	1921	1 461 678
1922	1 515 905	1922	1 404 486
1923	1 445 302	1923	1 368 980

Es werden also in Deutschland jährlich $2\frac{1}{2}$ —3 Millionen Menschen gegen Pocken schutzgeimpft, dabei ist die höchste Anzahl der post-vaccinalen Komplikationen nervöser Art 28 Fälle im Jahre 1928. So schwer derartige Fälle im einzelnen aufzufassen sind und so bedauerlich überhaupt das Vorkommen derartiger Gefährdungen ist, so wird man bei dem außerordentlichen Nutzen der Pockenschutzimpfung trotz dieser Komplikation sich nicht ohne weiteres dazu entschließen können, eine Bresche in den gesetzlich fixierten Schutz zu legen.

Ein Vergleich mit Ländern, in denen der Pockenschutz durch die besondere Form der Gesetzgebung kein völliger ist, zeigt die erheblich größere Gefährdung eines Landes durch die Möglichkeit der Pockenerkrankung. So erkrankten in England in den Jahren 1923—1926 21 796 Menschen an Pocken, die glücklicherweise verhältnismäßig leicht verliefen, trotzdem aber in 47 Fällen zum Tode führten.

Nach einem Bericht der Klin. Wschr. 23, 1104 (1929) wurden im Deutschen Reich im Jahre 1928 nur 2 Pockenerkrankungen gemeldet gegen 4 mit 1 Todesfall und 7 ohne Todesfall in den vorangegangenen Jahren. Beide Fällen kamen in Preußen vor. In England und Wales wurden 1928 rund 12 400 Pockenfälle gemeldet.

Der Veröffentlichung des englischen Gesundheitsministeriums entnehmen wir folgende genauere Angaben:

Jahr	Erstimpfungen	Wiederimpfungen	Tod an Pocken (Anzahl der Pockenfälle in Klammern)
1897	311 042	5 157	25
1898	281 124	22 858	253
		1898 Vaccination Act.	
1899	403 964	7 745	174
1900	444 383	31 290	85
1901	449 085	19 869	356
1902	623 733	1 024 213	2 464
1903	569 597	318 528	760
1904	543 321	95 613	507
1905	546 062	64 176	116
1906	514 332	21 670	21
1907	510 151	18 107	10
		1907 Vaccination Act.	
1908	446 110	18 198	12
1909	432 829	20 263	21
1910	398 162	17 556	19
1911	366 911	27 427	23 (289)
1912	348 471	14 286	9 (121)
1913	319 922	14 608	10 (113)
1914	301 416	13 651	4 (65)
1915			13 (93)
1916	Nähere Angaben fehlen		18 (159)
1917			3 (7)
1918	199 013	33 635	2 (63)
1919	186 861	16 052	28 (311)
1920	258 996	12 898	30 (280)
1921	245 154	26 775	5 (336)
1922	223 838	12 887	27 (973)
1923	415 549	316 641	7 (2504)
1924	331 522	89 600	13 (3 797)
1925	270 755	40 939	9 (5 354)
1926	279 721	54 221	18 (10 141)

Aus dieser Zusammenstellung geht klar hervor, daß nach dem Einführen des mildereren Pockenschutzzwanges („Gewissensklausel“) mit dem Sinken der Pockenschutzimpfungen die Anzahl der Pockenerkrankungen und damit der Todesfälle an Pocken stark in die Höhe gegangen ist. Gegenüber dieser Gefahr ist die Gefährdung durch die Vaccinationsencephalitis nur eine kleine. Trotzdem müssen wir es natürlich als eine unserer wichtigsten Aufgaben betrachten, auch sie möglichst rasch und völlig zu verhindern.

Die Voraussetzung für die Vermeidung der Vaccinationsencephalitis ist ihre genaue Kenntnis. Neben den epidemiologischen Untersuchungen, über die wir bisher berichtet haben, sollen pathologisch-anatomische sowie bakteriologisch-seriologische Forschungen den Weg ebnen.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen an Hand von Sektionsbefunden wurden zuerst von Mc. Intosh sowie von Turnbull an je 3 Fällen, sowie von dem letzteren an einem Fall aus dem Jahre 1912 angestellt. Stets war eine Schwellung der Meningen, zum Teil eine Verdickung bzw. Ödem und Blutungen in die Meningen zu beobachten. Das Gehirn war geschwollen und

zeigte punktförmige Blutungen. Auch das Rückenmark war ähnlich beschaffen. Die histologischen Untersuchungen dieser Autoren ergaben entzündliche



Abb. 45. Heinz Oe. (Fall 91.)
Vaccinationsencephalitis.

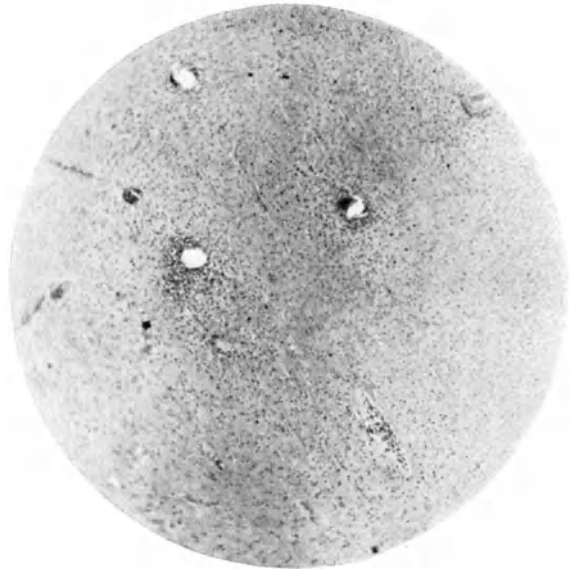


Abb. 46.



Abb. 47.

Abb. 46 u. 47. Histologischer Befund bei dem Gehirn. Oe.
(Fall 91, S. 637.) Perivascularäre Infiltration.

Veränderungen, die hauptsächlich perivascularär waren. Im Gegensatz zur Encephalitis lethargica fanden sich die Entzündungsherde mehr oder weniger gleichmäßig verteilt im ganzen Gehirn und Rückenmark, zeigten also

keinerlei Prädilektion, sondern befallen die graue und weiße Substanz in verschiedener Stärke. Das nervöse Gewebe zeigt eine kleinzellige Infiltration,

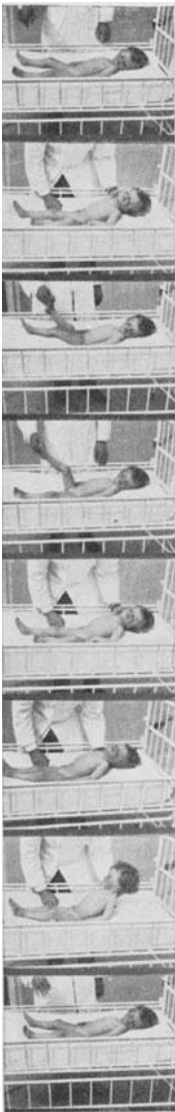


Abb. 48.



Abb. 49.



Abb. 50.

Abb. 48–50. Carola L., 1½ J. (Fall 92, S. 642.) Vaccinationsencephalitis. Schwere Benommenheit, kein Meningismus, starker Speichelfluß.

Lucksch fand bei seinen Fällen eine geringe Hyperämie des Gehirns und der Meningen. Er betonte vor allem das Vorkommen perivascularer Infiltrationen und Gliawucherungen, die er wegen ihrer Ähnlichkeit mit dem Bilde der Encephalitis lethargica hervorhob. Diese Anschauung wird aber von den übrigen Untersuchern nicht geteilt. Es wird im übrigen aber, in einer späteren

Arbeit auch von Lucksch selbst darauf hingewiesen, daß der Befund bei der Vaccinationsencephalitis ein charakteristischer, durchaus andersartiger als bei der Encephalitis lethargica ist und daß man es im Gegenteil zu dieser mit einer diffusen Encephalo-Myelitis zu tun hat, wie sie auch sonst bei parainfektösen Encephalitiden gelegentlich beobachtet wird.

Von besonderer Bedeutung sind die Untersuchungen von Schürmann, dem ich auch eine Anzahl von Abbildungen seiner Präparate verdanke. Bei

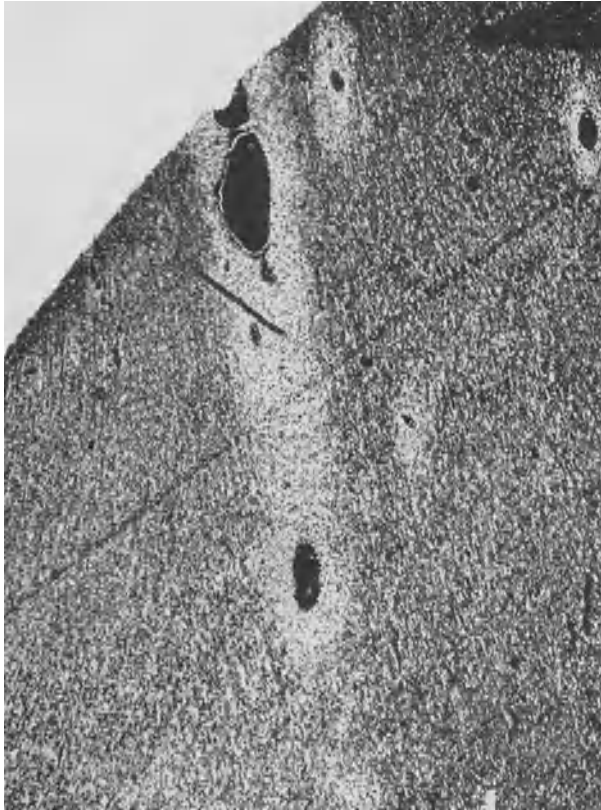


Abb. 51. Entmarkung um verschiedene Äste einer Vene im subcorticalen Mark mit Gliazellwucherung. Markscheidenfärbung.

2 Fällen von Encephalo-Myelitis nach Kuhpockenimpfung (Fall 38 und 39) S. 612 beobachtete er eine starke Hyperämie des Gehirns und seiner Häute. Auch er konnte bei seinen Fällen, übrigens entsprechend den englischen Untersuchern, einen Milztumor mit Follikelnekrose feststellen, ein Befund, der zeigt, daß es sich, wie auch die Tierversuche ergeben, bei dieser Krankheit nicht nur um eine Erkrankung der nervösen Organe handelt.

Die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems ergab: von reaktiven, protoplasmatischen Gliazellwucherungen begleitete Nervenzerfallprozesse, die in Form von mehr oder weniger kontinuierlichen Säumen an größeren Strecken der Grenzflächen des gesamten Zentralnervensystems zu finden sind: an den

Venen der grauen und weißen Substanz und zwar überwiegend an medullären, seltener an corticalen Venen des Gehirns, an den Venen der Vasocorona des gesamten Rückenmarkes, unter dem Ependym des 3. und des Seitenventrikel, unter der Pia am Großhirn, Hirnstamm und Rückenmark. Vergesellschaftung eines Teiles venöser Säume mit aus Lymphocyten und großen Mononucleären bestehenden Gefäßscheideninfiltraten, Gefäßscheideninfiltrate auch ohne Säume, so besonders in der Großhirnrinde. Fettkörnchenzellen in der Adventitia

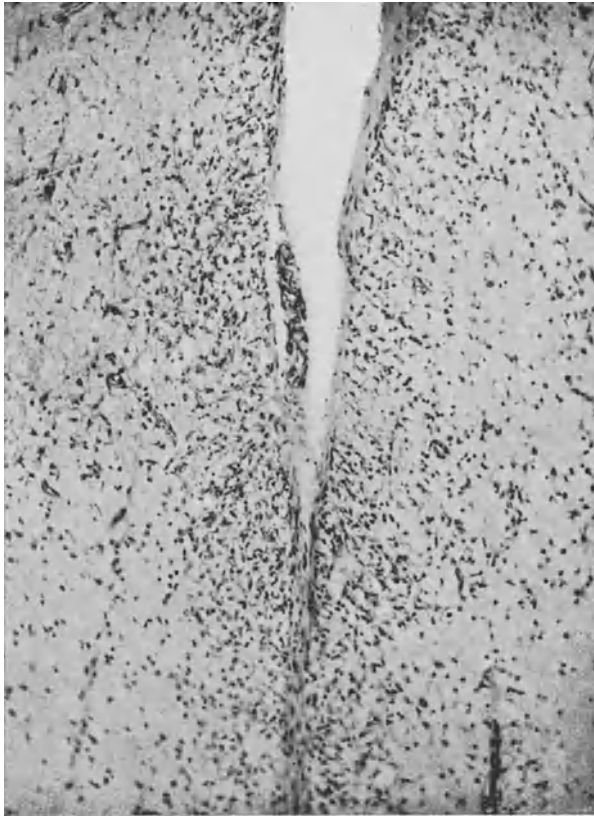


Abb. 52. Subpialer Gliazellsaum an der vorderen Längsfissur des Lumbalmarkes. Nissl-Präparate.

umsäumter, vor allem aber nicht umsäumter sonst intakter Venen, adventitielles Ödem. An besonders starken Mänteln um Venen des Hirnstammes und der inneren Kapsel regressive Veränderungen der gewucherten Gliazellen und eine Verdichtung des Gliafaserwerkes der adventitianahen Zone. Herdförmige Vermehrung der großen meningealen Zellen mit spärlichen Fettkörnchen. Schürmann weist darauf hin, daß diese Form der disseminierten Encephalo-Myelitis sich von dem Bilde der Encephalitis lethargica, sowie von der Poliomyelitis acuta typisch unterscheidet und daß eine erhebliche Ähnlichkeit im histologischen Befund der im akut entzündlichen Stadium zugrundegegangenen Fällen von multipler

Sklerose vorhanden ist. Auf die nahen Beziehungen der disseminierten Encephalitis und der multiplen Sklerose hat neuerdings vor allem auch Pette hingewiesen.

Weitere entsprechende Beobachtungen wurden von Bastiaanse mitgeteilt, ferner von Bouman und Bok, der ebenfalls die nahe Verwandtschaft der histologischen Bilder mit denen bei Pocken, Varicellen, Masern, sowie multipler

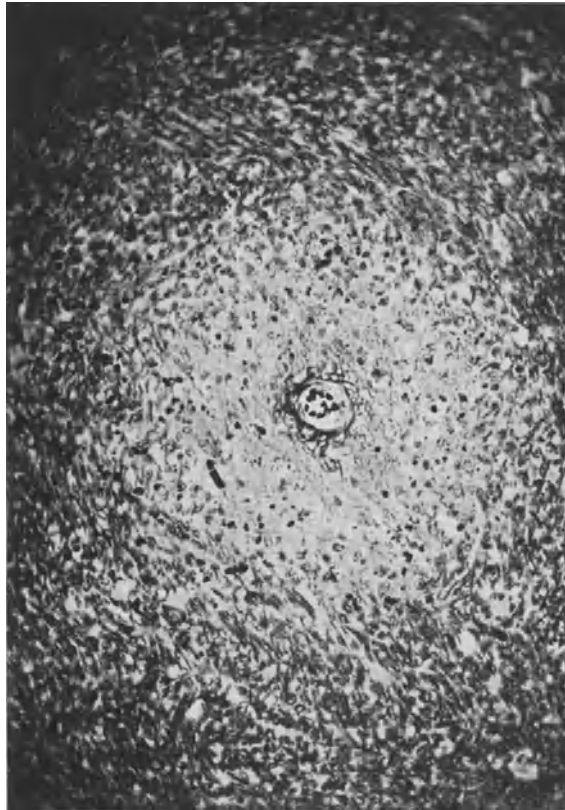


Abb. 53. Kleiner Venenast aus der Brücke, breite Entmarkung mit Markscheidenresten, relativ geringe Gliazellwucherung, beginnende Verdichtung des Gliafasernetzes in der der Adventitia zunächst gelegenen Zone.

Sklerose, bei denen es sich ja auch um eine disseminierte Encephalo-Myelitis handelt, betont.

Pette bestätigte die Befunde Schürmanns und der übrigen Autoren und unterstreicht die Möglichkeit der Abgrenzung der Vaccinationsencephalitis von den Formen der epidemischen Encephalitis und Poliomyelitis. Bei der postvaccinalen Encephalitis fallen in erster Linie die Prozesse am Parenchym selbst, besonders aber an der Markscheide und an der Glia auf. In den schwersten Fällen ist der Prozeß diffus durch das ganze Zentralnervensystem einschließlich Rückenmark verbreitet. Obwohl die Veränderungen sich hauptsächlich im Markweiß abspielen, bleibt die graue Substanz keineswegs verschont. Um die

meist erweiterten kleinen und kleinsten Gefäße ist die Glia in mehr oder weniger großem Umkreis ohne scharfe Grenze gegen die Umgebung gewuchert. Im Bereich jener Herde findet man die Markscheide, gelegentlich auch die Achsen-cylinder zerfallen. Auch die Grenzzone des Zentralnervensystems und zwar im Hirn die subependymären und im Rückenmark die randständigen Partien zeigen schwere Veränderungen. Die Ganglienzellen sind ebenfalls erheblich verändert. Demgegenüber wird bei der Encephalitis lethargica, die im wesentlichen nur eine Erkrankung des Mittel- bzw. des Zwischenhirns ist, fast ausschließlich die graue Substanz, speziell die Substantia nigra befallen. Auch bei der Poliomyelitis ist nur das Rückenmarksgrau erkrankt.

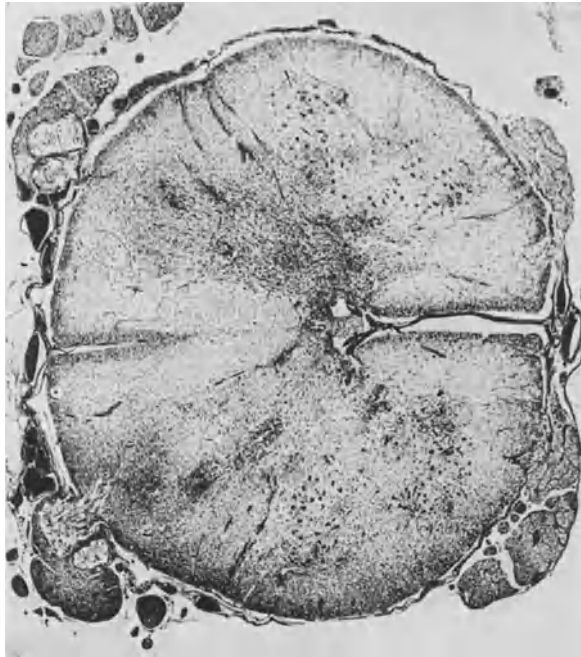


Abb. 54. Subpialer Saum protoplasmatisch gewuchelter Gliazellen an der ganzen Circumferenz des Rückenmarkes; am stärksten an den Längsfissuren (Lumbalmark). Gleicher Befund an den Venen.

Aus der Ähnlichkeit der Vaccinationsencephalitis mit den anatomischen Bildern der übrigen parainfektösen Encephalitiden sowie der akuten multiplen Sklerose glaubt Pette den Schluß ziehen zu dürfen, daß die postvaccinale Encephalitis nicht eine neue und ausschließlich nach Vaccination vorkommende Erkrankung des Zentralnervensystems ist. Es erscheint uns aber fraglich, ob man aus dem rein morphologischen Befund eines Krankheitsbildes weitere ätiologische Schlüsse ziehen darf. Wissen wir doch von anderen Erkrankungen her, z. B. denen der Lunge, daß ganz verschiedene Krankheitsursachen ein mehr oder weniger ähnliches Krankheitsbild auslösen können. Die Abgrenzung der Vaccinationsencephalitis gegenüber der Encephalitis lethargica und der Poliomyelitis anterior acuta ist ja auch schon durch ihr klinisches und epidemiologisches Verhalten gesichert. Der jeweils charakteristische morphologische

Befund bestätigt also nur die sonstigen Beobachtungen. Anders ist es aber mit der Frage nach den ätiologischen Beziehungen der Vaccinationsencephalitis zu den sonstigen parainfektösen Erkrankungen, deren anatomisches Substrat zweifellos eine außerordentlich große Ähnlichkeit besitzt. Hier können letzten Endes nur bakteriologische, bzw. serologische Untersuchungen weiter fördern.

Damit kommen wir auf das schwierigste Problem der Frage nach den Ursachen der Vaccinationsencephalitis. Schon 1922 wurden von den

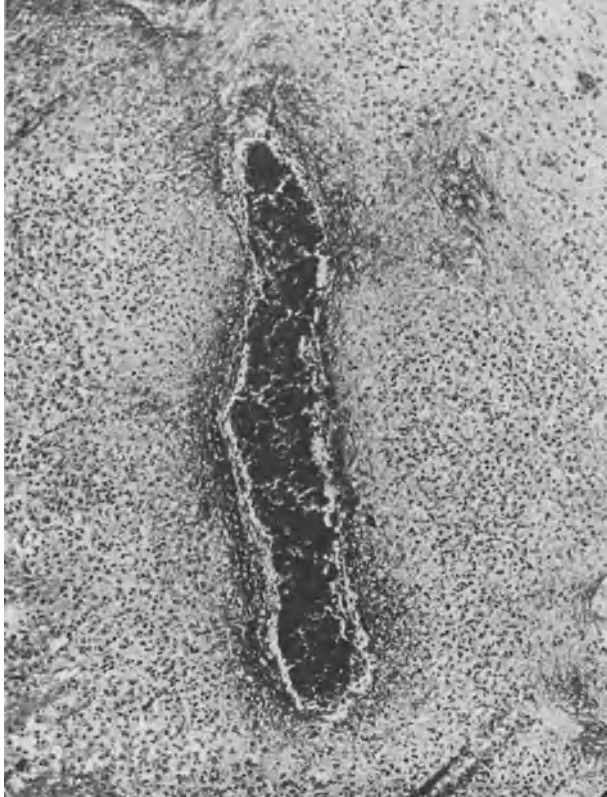


Abb. 55. Stärkere Verdichtung des Gliafasernetzes in der adventitiellen, kernarmen Zone einer Vene der inneren Kapsel (ein Präparat: Adventitia grün). Kernzerfall in der peripheren Zone der Gliawucherung.

englischen Autoren Tierversuche mit Überimpfung des Gehirns, Rückenmarks und der Lymphdrüsen von 2 an Vaccinationsencephalitis gestorbenen Patienten vorgenommen. Sowohl die Übertragung auf Kaninchen wie auf Affen, die zum Teil mit frischem Material, zum Teil mit einem mit 33% Glycerin konservierten Material vorgenommen und 1923 durch Übertragung von drei weiteren Fällen fortgesetzt wurde, verliefen bakteriologisch ergebnislos. Erfolgreicher waren die Versuche, die auf Grund der allergischen Reaktion an sensibilisierten Kälbern und Kaninchen mit dementsprechenden Material vorgenommen wurden. Hier blieb in einem Fall die cutane Überimpfung negativ, in einem Falle war sie positiv, in einem Falle zweifelhaft. Weitere Versuche wurden nun mit cutaner

Überimpfung an gesunden Kälbern und Kaninchen ausgeführt. Mit Serienübertragung am Kaninchen gelang es, in dem Gehirn von 3 an Vaccinationsencephalitis gestorbenen Patienten das Vaccinevirus nachzuweisen!

Zur Kontrolle wurden die mit Erfolg geimpften Tiere mit der gewöhnlichen Lymphe 5—8 Tage nach der Überimpfung geimpft und zeigten dabei

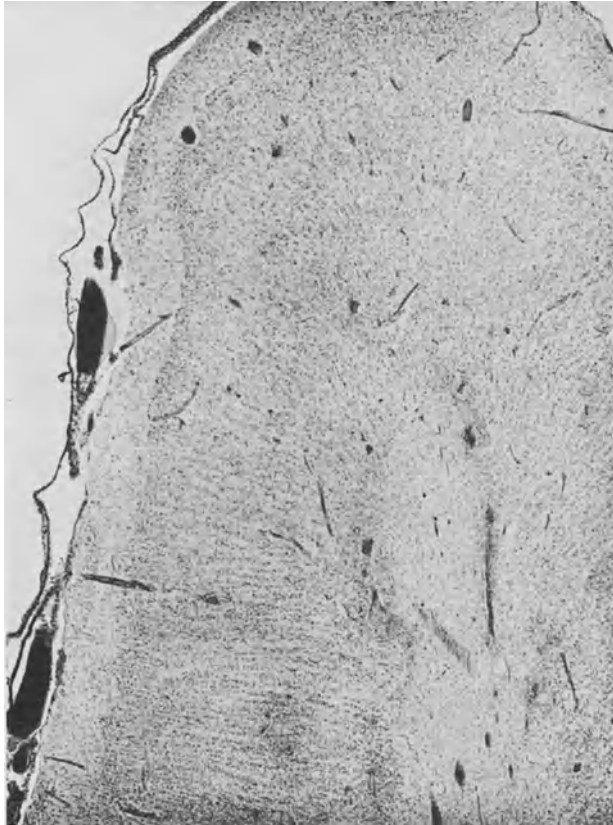


Abb. 56. Gliazellsäume an den Venenästen einer Markzunge. Gleicher Befund auch in den tieferen Rindenschichten. Nissl-Präparat.

Die Abbildungen 51—56 der Präparate wurden mir von Herrn Schürmann, Hamburg, zur Verfügung gestellt. Abb. 51, 52, 53 u. 55 sind inzwischen in der Arbeit von Schürmann veröffentlicht.

einen vollen Schutz. Der Nachweis des Vaccinevirus in dem Gehirn der an Vaccinationsencephalitis gestorbenen Menschen ist also gelungen. Im Anschluß an diese Beobachtungen untersuchte Blaxall die Verteilung des Vaccinevirus im Körper. In allen Fällen (8 Kälber, 6 Kaninchen, 3 Affen) wurde das Gehirn und meist auch die Leber, die Milz und das Blut untersucht. Bei den Kälbern konnte man mit einer Ausnahme bis zum 13. Tage das Virus im Gehirn sowie in der Leber und im Blute nachweisen. Bei den Kaninchen, die am 5. Tage untersucht wurden, war ein entsprechender Befund im Gehirn, in der Leber und im Blute. Auch beim Affen fand sich das Virus

am 8. Tage im Gehirn, Leber, Milz und Blut. Diese Untersuchungen bestätigen also die Arbeiten Levaditis, nach dem das Virus nach der Cutanimpfung eine allgemeine Verbreitung im Körper zeigt. Damit sind wichtige Gesichtspunkte für die Beurteilung der Ursachen der Vaccinationsencephalitis gegeben. Levaditi hat im übrigen der neurotrophen Eigenschaft des Vaccinevirus, die durch wiederholte Tier-Gehirnpassage gesteigert werden kann, seine besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Er faßte die Pocken, ferner Herpes, Encephalitis epidemica sowie die Vaccination als „neurotrophe Ektodermosen“ auf, deren Affinität sich teils in Erkrankung der Haut, teils in Erkrankungen des Zentralnervensystems äußert.

Bei Fall 91 konnten wir (s. Tabelle S. 643) zusammen mit Hedwig und Kurt Herzberg das Vaccinevirus im Blute des Patienten am 17. Tag nach der Impfung nachweisen, während der Nachweis im Gehirn post mortem bisher nicht gelang (s. auch S. 661).

Gildemeister und Heuer konnten ebenfalls beim Kaninchen nach cutaner Impfung (am 4. bzw. 5. Tage) das Vaccinevirus im Blute nachweisen. Im Gehirn konnte Gildemeister nicht in allen Fällen den Befund Levaditis usw. bestätigen. Besonders wichtig erscheint es aber, daß die Kaninchen, bei denen sich das Vaccinevirus im Gehirn fand, durchaus nicht immer unter encephalitischen Erscheinungen zugrunde gingen. Damit ist also wohl anzunehmen, daß die Anwesenheit des Vaccinevirus im Gehirn noch nicht ohne weiteres mit der encephalitischen Erkrankung zu identifizieren ist. Dazu kommt, daß bei den tödlichen Fällen der Vaccinationsencephalitis beim Menschen auch nicht immer der Vaccineerreger im Tierversuch nachgewiesen werden konnte (Kraus). Immerhin läßt sich diese Frage bei dem verhältnismäßig kleinen Material, das bisher an Patienten mit Vaccinationsencephalitis gewonnen wurde, nicht entscheiden. Es kann also nicht ohne weiteres behauptet werden, daß das Vaccinationsvirus keinen Anteil an der Entstehung der Vaccinationsencephalitis besitzt, andererseits liegen die Zusammenhänge nicht so klar, daß man ohne weiteres das Schutzpockenvirus als die Ursache der Vaccinationsencephalitis betrachten dürfte. Auch das verhältnismäßig seltene Vorkommen der Vaccinationsencephalitis beweist nichts für oder gegen diese Anschauung, da ja auch bei den echten Pocken die nervösen Komplikationen verhältnismäßig selten auftreten.

Die Annahme eines besonders neurotrophen Vaccinevirus ist, abgesehen von dem epidemiologischen Verhalten, ebenfalls unwahrscheinlich, da die Erfahrung gezeigt hat, daß die Impfung mit einem spezifisch gezüchteten und zweifellos neurotrophen Vaccinevirus nämlich der Neurovaccine nur in ganz vereinzelt Fällen und vor allem nicht häufiger als bei der gewöhnlichen Lymphe zu einer Encephalitis geführt hat.

Die nächste Frage, die zur Beantwortung drängt, ist die Möglichkeit der Verunreinigung der Lymphe mit einem unbekanntem Erreger. Diese Annahme ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil ja nur einzelne Fälle bei tausenden von Impfungen mit derselben Lymphe erkrankten. Endlich sind auch in Holland Fälle von postvaccinaler Encephalitis beobachtet worden, die mit einer völlig bakterienfreien Neurovaccine geimpft wurden (Aldershoff).

Sodann muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Lymphe nachträglich, z. B. während des Impfaktes verunreinigt wird bzw. während des

Impftermins eine weitere Infektion stattfindet. In diesem Zusammenhange wurde in Holland vielfach an die Encephalitis lethargica gedacht, da, wie wir ausgeführt haben, die beiden Epidemien (Encephalitis epidemica und Vaccinationsencephalitis) zu denselben Zeiten zu beobachten waren. Abgesehen von dem völlig andersartigen pathologisch-anatomischen Befund sprechen auch die Beobachtungen in England und Deutschland, bei denen keinerlei Zusammenhang dieser beiden Krankheiten zu beobachten war, gegen die Berechtigung einer derartigen Annahme. Dasselbe gilt auch für die Beziehung zur Poliomyelitis. Aus der Ähnlichkeit des histologischen Befundes und der klinischen Symptome mit der „Australischen Krankheit“ („unknown disease“) schließt ein Teil des englischen Komitees auf die Möglichkeit, daß dasselbe Virus für beide Erkrankungen verantwortlich zu machen ist.

Auch dem Herpesvirus wurde vielfach ein ursächlicher Zusammenhang mit der Vaccinationsencephalitis zugeschrieben. Nach den Untersuchungen von Herzberg und Gildemeister darf diese Annahme abgelehnt werden, zumal sogar die Tierversuche mit kornealer Überimpfung auf das Auge (Lucksch) keinen eindeutigen Befund ergeben haben.

Eine völlig andersartige Erklärung suchen Moro und Keller. Sie stehen auf dem Standpunkte, daß der Organismus auf dem Höhepunkte des Vaccinationsprozesses, also im Zeichen der beginnenden allergischen Umstimmung sich durch eine gewisse Unsicherheit auszeichnet und so das Bild einer individuell wechselnden Parallergie bietet. In diesem Zustand reagiert der Körper auch auf andere Reize, als die des spezifischen Antigens mit einer Entzündung. Diese entzündliche Reaktionsbereitschaft kann so zu einer Reaktion mit Erregern führen, die bisher latent im Körper waren. Wie weit diese Anschauung berechtigt ist, läßt sich auf Grund theoretischer Überlegung nicht entscheiden. Einfacher ist die Annahme einer Immunitätssenkung und damit einer erhöhten Gefährdung während der Impferkrankung, so daß es auch hier zu schwereren Reaktionen mit bisher unschädlich parasitär im Körper lebenden Erregern kommen kann. Die Modellversuche von Pette sprechen in diesem Sinne. Er konnte nämlich am Kaninchen nachweisen, daß Tiere, die den Bacillus bipolaris als harmlosen Parasiten beherbergten, im Anschluß an die Vaccination an einer tödlich verlaufenen Bipolarissepsis zugrunde gehen. Diese zweifellos interessante Beobachtung genügt aber noch nicht, um sie ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen. Daß im Anschluß an eine Infektion in vereinzelt Fällen eine Aktivierung eines weiteren, zunächst latenten Erregers möglich ist, wissen wir ja aus der Aktivierung der Tuberkulose nach Masern. Wie weit solche Aktivierung durch die Vaccination möglich ist, müssen weitere Beobachtungen ergeben.

Bei Berücksichtigung des klinischen Verlaufs der Epidemiologie sowie der pathologisch-anatomischen Untersuchungen muß möglicherweise mit der Annahme eines uns zur Zeit noch unbekanntes Virus als Ursache der Vaccinationsencephalitis gerechnet werden. Alle hier angeführten Beobachtungen sind nicht so beweiskräftig, daß man einen bestimmten Erreger als gesichert ansehen dürfte. Der einzige Erreger, der überhaupt im Gehirn des Menschen gefunden wurde, ist das Vaccinevirus! Trotzdem soll bei dem geringen Material, das bisher zur Verfügung steht, eine direkte Beziehung zwischen dem Vaccinevirus und der Vaccinationsencephalitis noch nicht ohne weiteres angenommen werden. Auch

die Möglichkeit einer Aktivierung eines unbekanntes Virus durch die Vaccination muß zugegeben werden, wobei wir an einen gewissen Zusammenhang mit den Fällen von sporadischer Encephalitis und den Fällen von parainfektöser Encephalitis denken. Gesichert dagegen dürfte wohl der Zusammenhang der Pockenschutz-Impfung mit der „Vaccineencephalitis“ sein, wengleich wir über die letzten Ursachen noch im Unklaren sind.

Neuere Untersuchungen von Eckstein, Hedwig und Kurt Herzberg, die noch nicht abgeschlossen sind, ergaben bei einigen Fällen mit normalem und nicht völlig regelmäßigem Impfverlauf den Nachweis des Vaccinevirus bei Kindern zwischen dem 3. und 10. Tage nach der Impfung im Blut! Wir verwandten dabei das modifizierte Verfahren von Ohtawara, bei dem Blut auf Kaninchenhoden übertragen und dieser dann auf die Kaninchencornea verimpft wird. Übrigens konnte auch Ohtawara bei seinem eigenen Kinde das Vaccinevirus am 7. Tage nach der Impfung im Blute nachweisen. Diese Versuche geben möglicherweise einen weiteren Hinweis auf die Rolle des Vaccinevirus bei der Frage der Impfschädigung und damit auch der Vaccineencephalitis.

Die Therapie der Vaccinationsencephalitis entspricht den in den vorigen Abschnitten beschriebenen Grundsätzen.

Die Prognose der Vaccinationsencephalitis ist nicht günstig. Zunächst ist die Letalität eine erheblich hohe: in Holland 30%, in Deutschland 34%. Nur ein Teil der Fälle wird klinisch geheilt entlassen und auch hier kann man wohl erst nach Jahren mit Sicherheit sagen, ob es sich um eine wirkliche Heilung handelt. So werden wir in gesteigertem Maße gezwungen, nach den Ursachen der Vaccinationsencephalitis zu forschen, da nur die Prophylaxe einen sicheren Schutz verleiht. Von der vielfach geforderten Verlegung des Impftermins auf die ersten Lebensmonate glauben wir zunächst noch abraten zu müssen, da sowohl in England, als auch in Deutschland auch schon in den ersten Lebensmonaten Fälle von Vaccinationsencephalitis beobachtet wurden. Auch die Impfung gravidier Frauen verleiht, soweit wir aus dem Ausfall der Vaccination beurteilen können (Mensching, Kirstein, Urner) dem Neugeborenen keinen besonderen Schutz. Die Statistik des englischen Untersuchungsamtes zeigt einen ungewöhnlich hohen Anteil junger Säuglinge an den durch Impfschäden bedingten Todesfällen. Eine größere Bedeutung für die Prophylaxe der Vaccinationsencephalitis hat die Anregung des Reichsgesundheitsamtes, daß öffentliche Impftermine in Gegenden, in denen Krankheiten des Zentralnervensystems gehäuft auftreten, nicht abgehalten werden sollen. Dasselbe gilt auch für die weitere Anregung, nur eine Lymphe mit einer nicht so hohen Virulenz zu verwenden und die Impfschnitte nicht zu lang anzulegen, wengleich die klinischen Erfahrungen in einzelnen Fällen gezeigt haben, daß offenbar kein direkter Zusammenhang zwischen der Stärke der Impfreaktion und dem Auftreten der Encephalitis besteht.

Den weiteren Arbeiten mag es vorbehalten bleiben, die Entstehung der nervösen Komplikation nach Pockenschutzimpfung zu vermeiden. Dabei dürfen wir auf den segensreichen Schutz der Pockenimpfung auch in Zukunft nicht verzichten.

Schlußbemerkung.

Meine Ausführungen über die „Encephalitis im Kindesalter“ können nicht beanspruchen, das Problem dieser vieldeutigen Krankheitserscheinung völlig zu erschöpfen. Aus der Reihe der vielfach unter ähnlichen, bzw. gleichen Symptomen verlaufenden Krankheitsbildern lassen sich aber einige Gruppen herauschälen, die sich vor allem durch ihre Ätiologie abtrennen lassen. Hier sei vor allem die „Vaccinationsencephalitis“ erwähnt, über deren Auswirkung in Deutschland bisher genauere Angaben fehlten. Auch auf die Beschreibung der Fälle mit „sporadischer Encephalitis“ wurde ein besonderer Wert gelegt, da auch dieses Krankheitsbild bisher nicht die Beachtung gefunden hat, die ihm für das Kindesalter zukommt. Dasselbe gilt auch für die sogenannte „Postencephalitis (chronische Encephalitis)“, deren genauere Kenntnis für die Beurteilung einer Reihe somatischer und psychischer Störungen unbedingt erforderlich ist. So war es naheliegend, auch die epidemische Encephalitis und die parainfektiösen Encephaliden eingehend zu schildern, um einen lückenlosen Überblick über die Encephalitis der Kinder zu geben. Möge dieser Beitrag dazu dienen, die weitere Erforschung dieser bedrohlichen Krankheitsgruppen zu erleichtern.

XI. Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen¹.

Von

H. Heller- Berlin.

Mit 3 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Literatur	664
Einleitung	676
Terminologisches	677
Methodenkritik.	678
Die direkte Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung.	679
Die direkte Bestimmung der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung in den Respirationskammern	679
Die direkte Bestimmung von Teilen der extrarenalen Wasserausscheidung	680
Die direkte Bestimmung des von der Haut abgegebenen Wassers, S. 682.	
— Die direkte Bestimmung des mit der Atmung abgegebenen Wassers, S. 683. — Die direkte Bestimmung des von kleineren Hautbezirken ab- gegebenen Wassers, S. 684.	
Die indirekte Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung	685
Die indirekte Bestimmung der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung .	685
Die indirekte Bestimmung des von der Haut abgegebenen Wassers	689
Die Quellen der extrarenalen Wasserausscheidung	689
Die Quelle des von der Haut abgegebenen Wassers	689
Die Quelle des mit der Atmung abgegebenen Wassers	693
Größe und Schwankungsbreite der extrarenalen Wasserausscheidung	694
Tageswerte, S. 694. — Stundenwerte, S. 695.	
Die Verteilung auf Haut und Atmung	696
Regionäre Verschiedenheiten der Hautwasserausscheidung	697
Die Verknüpfung von Wärmeausfuhr und Wasserausfuhr im Vorgang der extrarenalen Wasserausscheidung	697
Die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den Wärmehaushalt . . .	699
Über Verdunstung	701
Der Einfluß der Umgebung auf die extrarenale Wasserausscheidung	702
Der Einfluß der Lufttemperatur, S. 702. — Der Einfluß der Luftfeuchtigkeit, S. 704. — Der Einfluß der Luftbewegung, S. 706. — Der Einfluß des Luftdrucks, S. 706. — Der Einfluß der Kleidung, S. 707. — Erklärung der Umgebungswir- kungen durch wärmereregulatorische Momente, S. 707.	
Innere Einflüsse auf die extrarenale Wasserausscheidung	709
Der Einfluß der Nahrungszufuhr, S. 709. — Der Einfluß der Arbeit, S. 711. — Innere Sekretion, S. 711. — Fieber, S. 712. — Zusammenfassung. Die wärme- regulatorische Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung S. 713.	

¹ Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin (Prof. P. F. Richter).

	Seite
Das Wesen der extrarenalen Wasserausscheidung	714
Das Wesen der Hautwasserausscheidung	714
Das Wesen der Atmungswasserausscheidung	718
Die quantitative Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zum Stoffwechsel	719
Extrarenale Wasserausscheidung und Grundumsatz nach den Untersuchungen von Benedict und Root	720
Extrarenale Wasserausscheidung und Stoffwechsel nach früheren Untersuchungen	722
Ermittlung und praktische Verwertbarkeit des Grundwertes der extrarenalen Wasserausscheidung	724
Extrarenale Wasserausscheidung und Stoffwechsel bei Umsatzsteigerung	726
Die Rückwirkung der wärmeregulatorisch bedingten extrarenalen Wasserausscheidung auf den Wasserhaushalt	730
Die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den Wasserhaushalt . . .	731
Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhaushalt im Kindesalter	734
Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Flüssigkeitszufuhr, S. 734. — Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung beim Wasserversuch, S. 736. — Extrarenale Wasserausscheidung und Körpergewichtsschwankungen, S. 738.	
Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhaushalt beim Erwachsenen	740
Der Einfluß der Wasserzufuhr beim Gesunden, S. 740. — Der Einfluß der Wasserzufuhr bei Störungen des Wasserhaushalts, S. 741. — Extrarenale Wasser- ausscheidung und Körpergewichtsschwankungen, S. 743. — Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Wasserausfuhr durch Niere und Darm, S. 745.	
Die Rückwirkung der im Dienst des Wasserhaushalts erfolgenden extrarenalen Wasser- ausscheidung auf den Wärmehaushalt	747
Zusammenfassung	748
Schluß	750

Literatur.

1. Abernethy: Surgical and physiol. essays. London 1793. Zit. nach Benedict und Benedict (58). Deutsche Ausgabe: Chir. u. physikal. Vers. von usw., übers. von Brandis Leipzig 1795. Zit. nach Weyrich.
2. Alehieri, A.: Perspirazione cutanea e lavoro. Arch. di Fisiol. **21**, 181 (1923).
3. Alise D', M. e M. Mattioli: La perspiratio insensibilis nella stasi venosa e nei processi infiammatori locali. Riv. Pat. sper. **2**, 132 (1927).
4. Arnheim: Über das Verhalten des Wärmeverlustes, der Hautperspiration und des Blutdruckes bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten. Z. klin. Med. **5**, 363 (1882).
5. Aschenheim, E.: Der Wasserversuch bei Säuglingen. Z. Kinderheilk. **24**, 281 (1920).
6. Aschner, B.: Zur Therapie der Fettsucht. Klin. Wschr. **8 II**, 2242 (1928).
7. Atwater, W. O.: Neue Versuche über Stoff- und Kraftwechsel im menschlichen Körper. Erg. Physiol. **3 I**, 497 (1904).
8. — Woods and Benedict: Metabolism of nitrogen and carbon in the human organism. U. S. Dep. Agricult. Off. Exp. Stat. Bull. **44**, 29 (1897).
9. — and Rosa: Description of a new respiration calorimeter and experiments on the conservation of energy in the human body. U. S. Dep. Agricult. Off. Exp. Stat. Bull. **63** (1899).
10. — — A new respiration calorimeter and experiments on the conservation of energy in the human body. Physic. Rev. **9**, 129, 214 (1899).
11. — and Benedict: Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body. U. S. Dep. Agricult. Off. Exp. Stat. Bull. **69** (1899).
12. — — An experimental inquiry regarding the nutritive value of alcohol. Nat. Acad. Sci. **8**, 6. Memoir., 231 (1902).
13. — — Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body. U. S. Dep. Agricult. Off. Exp. Stat. Bull. **109** (1902).

14. Atwater and Benedict: Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body. U. S. Dep. Agricult. Off. Exp. Stat. Bull. **136** (1903).
15. — — A respiration calorimeter with appliances for the direct determination of oxygen. Carnegie Inst. Wash. Publ. Nr **42**, 1905.
16. Aubert, P.: Des modifications subies par la sécrétion de la sueur dans les maladies de la peau. Ann. de Dermat. **9**, 359 (1877/78).
17. Azzi, A.: Influenza dell'alcool sulla quantità d'acqua emessa con l'aria espirata. Sperimentale **67**, 811 (1913).
18. — Sulla quantità di acqua eliminata con il respiro nei tubercolotici febricitanti. Sperimentale **67**, 837 (1913).
19. — Sull'acqua eliminata con la respirazione in diverse condizioni dell'organismo normale. Sperimentale **67**, 845 (1913).
20. — Azione di varie sostanze medicamentose sull'acqua eliminata con il respiro. Sperimentale **68**, 366 (1914).
21. — Ancora sull'eliminazione dell'acqua con il respiro nei febricitanti. Sperimentale **68**, 321 (1914).
22. — Sulla temperatura dell'aria espirata. Sperimentale **68**, 441 (1914).
23. — Sur l'eau éliminée avec la respiration dans diverses conditions de l'organisme normal. Arch. ital. de Biol. (Pisa) **61**, 203 (1914).
24. — Sulla temperatura dell'aria espirata sotto l'azione dell'alcool. Sperimentale **70**, 57 (1916).
25. — Ricerche sperimentali sulla temperatura dell'aria espirata del cane. Sperimentale **70**, 328 (1916).
26. — Sulla temperatura dell'aria espirata nei febricitanti. Arch. Sci. med. **42**, 309 (1919).
27. — Sul parallelismo fra reazioni vaso-motorie periferiche e polmonari. Sperimentale **74**, 25 (1920).
28. Bahrtdt und Edelstein: Die Methodik der Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels am Säugling. Jb. Kinderheilk. Erg.-Bd. **72**, 43 (1910).
29. — — Festschr. Heubner. Berlin 1913.
30. Barbour, H. G.: The heat-regulating mechanism of the body. Physiologic Rev. **1**, 295 (1921).
31. Barral: Sur la statique chimique du corps humain. Ann. chim. et physique III. s. **25** (1849). Zit. nach Weyrich.
32. Barratt, W.: On the normal and pathological elimination of carbonic acid and of water by the skin. J. of Physiol. **21**, 192 u. X (1897).
33. — On the elimination of water and of carbon dioxide from inflamed skin. J. of Physiol. **22**, 206 (1897/98).
34. — J. of Physiol. **24** (1899).
35. Baumgärtner: Über das durch Haut und Lungen ausgeschiedene Wasser und seine klinische Bestimmung. Inaug.-Diss. Basel 1920.
36. Becher und Janssen: Über Harnstoffdiurese. Arch. f. exper. Path. **98**, 148 (1923).
37. Benedict, F. G.: The influence of inanition on metabolism. Carnegie Inst. Wash. Publ. Nr **77**, 1907.
38. — A comparison of the direct and indirect determination of oxygen consumed by man. J. of Physiol. **26**, 15 (1910).
39. — A study of prolonged fasting. Carnegie Inst. Wash. Publ. **1915**, Nr 203.
40. — The basal metabolism of young girls. Boston med. J. **188**, 127 (1923).
41. — Grundumsatz und Perspiratio insensibilis nach neuen Untersuchungen. Schweiz. med. Wschr. **53**, 1101 (1923).
42. — Nouvelles recherches du „Nutrition Laboratory“ de Boston sur le métabolisme de l'homme et des animaux. Bull. Soc. Sci. Hyg. aliment. Paris **11**, 343 (1923).
43. — The correlation between perspiratio insensibilis and total metabolism. Festschrift zum 75. Geburtstag von Pawlow. Veröff. d. Inst. f. exper. Med. Leningrad S. 93. 1924.
44. — Die Temperatur der menschlichen Haut. Erg. Physiol. **24**, 594 (1925).
45. — Études récentes sur le métabolisme humain et animal. Bull. Soc. Sci. Hyg. aliment. Paris **1927**, 172.
46. — and Milner: Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body. 1903—1904. U. S. Dep. Agricult. Off. Exp. Stat. Bull. **175** (1907).

47. Benedict and Carpenter: The influence of muscular and mental work upon metabolism and the efficiency of the human body as a machine. U. S. Dep. Agricult. Off. Exp. Stat. Bull. **208** (1909).
48. — Riche and Emmes: Control tests of a respiration calorimeter. Amer. J. Physiol. **26**, 1 (1910).
49. — and Carpenter: The metabolism and energy transformation of healthy man during rest. Carnegie Inst. Wash. Publ. Nr 126, **1910**.
50. — — Respiration calorimeters for studying the respiratory exchange and energy transformations of man. Carnegie Inst. Wash. Publ. Nr 123, **1910**.
51. — and Joslin: Metabolism in diabetes mellitus. Carnegie Inst. Wash. Publ. Nr 136, **1910**.
52. — — A study of metabolism in severe diabetes. Carnegie Inst. Wash. Publ. Nr 176, **1912**.
53. — Miles and Johnson: The temperature of the human skin. Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **5**, 218 (1919).
54. — and Hendry: The energy requirements of girls from twelve to seventeen years of age. Boston med. J. **184**, 217, 257, 282, 297, 329 (1921).
55. — — and Baker: The basal metabolism of girls from 12 to 17 years of age. Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **7**, 1 (1921).
56. — and C. G. Benedict: The nature of the „perspiratio insensibilis“. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **49**, 89 (1926).
57. — and H. F., Root: Insensible Perspiration: Its relation to human physiology and pathology. Arch. int. Med. **38**, 1 (1926).
58. — und C. G. Benedict: Perspiratio insensibilis: Ihr Wesen und ihre Ursachen. Biochem. Z. **186**, 278 (1927).
59. — — The nature of the insensible perspiration. Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **13**, 364 (1927).
60. Berliner, M. und J. Arendt: Konstitution und Hautfeuchtigkeit. Z. klin. Med. **105**, 594 (1927).
61. Bieling, O.: Über die Perspiration bei universellem Ekzem. Inaug.-Diss. Kiel 1894.
62. Birk und Edelstein: Beiträge zur Physiologie des neugeborenen Kindes. II. Mitt. Ein Respirationsstoffwechselversuch am neugeborenen Kinde. Mschr. Kinderheilk. **9**, 505 (1910).
63. Bodländer, G.: Wasserausscheidung durch die menschliche Haut nach Aufnahme von Weingeist. Z. klin. Med. **13**, 400 (1888).
64. Borrino, A.: Le variazioni delle „perspiratio insensibilis“ ed il loro valore nelle patologie del lattente. Riv. Clin. pediatr. **21**, 151 (1923).
65. Boussaguet: Recherch. expérimental. sur les conditions physiologiques du travail des mineurs. Étude de la perte d'eau pendant le travail. Thèse de Paris **1912**.
66. Broden und Wolpert: Respiratorische Arbeitsversuche bei wechselnder Luftfeuchtigkeit an einer fetten Versuchsperson. Arch. f. Hyg. **39**, 298 (1901).
67. Bürger, F.: Über die Perspiratio insensibilis bei Diabetes mellitus und insipidus. Dtsch. Arch. klin. Med. **11**, 323 (1873).
68. Camerer: Der Stoffwechsel des Kindes. Tübingen 1894.
69. Carpenter and Benedict: The metabolism of man during the work of typewriting. J. of biol. Chem. **6**, 271 (1909).
70. — — Preliminary observations on metabolism during fever. Amer. J. Physiol. **24**, 203 (1909).
71. Caspari, W.: Über den Stoffwechselversuch in Alagna und über die Einwirkung kurzdauernden Aufenthalts in größeren Bergeshöhen auf den Stoffwechsel. Denkschr. d. Math.-naturwiss. Kl. kais. Akad. Wiss. **86**, 483 (1910). Zit. nach Benedict und Benedict (58).
72. Cassano, C.: Ricerche sul diabete insipido. Arch. Pat. e Clin. med. **6**, 392 (1927).
73. Cobet, R.: Die Hauttemperatur des Menschen. Erg. Physiol. **25**, 439 (1926).
74. Cohnheim, Kreglinger und Kreglinger: Beiträge zur Physiologie des Wassers und des Kochsalzes. Z. phys. Chem. **63**, 413 (1909).
75. — — Tobler und Weber: Zur Physiologie des Wassers und des Kochsalzes. Z. physiol. Chem. **78**, 62 (1912).

76. Colin: Bull. Soc. Imp. centr. Méd. vét. **7**, 208 (1862). Zit. nach Benedict and Root (57).
77. Cramer, E.: Über die Beziehung der Kleidung zur Hauttätigkeit. Arch. f. Hyg. **10**, 231 (1890).
78. Cruikshank: Experiments on the insensible perspiration of the human body, shewing its affinity to respiration. Publ. orig. 1779. Republ. with add. and correct. 1795. London. Zit. nach Benedict und Benedict (58). Dtsch.: Abhandlung über die unmerkliche Ausdünstung und ihre Verwandtschaft mit dem Atemholen. Übers. v. Michaelis. Leipzig 1798. Zit. nach Weyrich.
79. Dalton, I.: A series of experiments on the quantity of food taken by a person in health, compared with the quantity of the different secretions during the same period. Mem. Lit. a. Phil. Soc. Manchester II. s. **5** and Edinburgh new philosoph. J. Nov. **1832** and Jan. **1833**. Ref. Froriep's Notizen **36**, 226 (1833). Zit. nach Weyrich.
80. Daniel, I. und F. Högler: Studien über die Wasserprobe. Wien. Arch. inn. Med. **4**, 167 (1922).
81. Dennig, A.: Die Bedeutung der Wasserzufuhr für den Stoffwechsel und die Ernährung des Menschen. 1. Z. physik. u. diät. Ther. **1**, 277 (1898). 2. Z. physik. u. diät. Ther. **2**, 292 (1899).
82. Dodart: Medicina statica gallica ed. Paris: Noguez 1725. Zit. Weyrich.
83. Doll und Siebeck: Untersuchungen an Nierenkranken. Über die träge Einstellung der Sekretion bei Belastung. Dtsch. Arch. klin. Med. **116**, 549 (1914).
84. Dorno, C.: Wie weit können aus physikalischen Messungen Schlüsse auf die Wärme-Produktion und den Wasserhaushalt des Menschen gezogen werden? Z. physik. Ther. **36**, 13 (1928).
85. Durig, Neuberg und Zuntz: Die Hautausscheidung im trockenen Höhenklima. Biochem. Z. **72**, 253 (1916).
86. Ebel und Tezner: Zur Frage der intraperitonealen Infusion. Sitzgsber. pädiatr. Sekt. Ges. inn. Med. u. Kinderheilk. Mai 1926. Wien. med. Wschr. **1926**.
87. Edwards, W.: De l'influence des agens physiques sur la vie. Paris 1824. Zit. nach Weyrich.
88. Eimer, K.: Untersuchungen über die Hautwasserabgabe beim Hund. Pflügers Arch. **212**, 781 (1926).
89. — Untersuchungen über die Perspiration. Arch. f. exper. Path. **125**, 150 (1927).
90. — Höhenklima und Wasserhaushalt. Z. exper. Med. **64**, 757 (1929).
91. Erismann, F.: Zur Physiologie der Wasserverdunstung von der Haut. Z. Biol. **11**, 1 (1875).
92. Faber, E.: Über die Größe der Diurese. Ugeskr. Laeg. (dän.) **89**, 351 (1927). Ref. Kongreßbl. inn. Med. **46**.
93. Falta, W. und F. Högler: Studien über den Wasserstoffwechsel bei Myxödem und Basedowscher Krankheit. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 547 (1927).
94. Flarer, Fr.: Ricerche sperimentali e cliniche sulla „perspiratio insensibile“ nell'uomo. Boll. soc. med.-chir. Pavia **1**, 25 (1926).
95. Flatten: Beitrag zur Pathogenese des Diabetes insipidus. Arch. f. Psychiatr. **13**, 671 (1882).
96. Freise, R.: Ein Beitrag zur Physiologie des Wasserhaushaltes beim fettsüchtigen Kinde. Jb. Kinderheilk. **108**, 181 (1925).
97. Frieboes, W.: Die biologischen Funktionen der menschlichen Epidermis. Arch. f. Dermat. **140**, 467 (1922).
98. Galeotti, G.: Ausscheidung des Wassers bei der Atmung. Biochem. Z. **46**, 173 (1912).
99. — Wassergehalt und Temperatur der ausgeatmeten Luft. Pflügers Arch. **160**, 27 (1915).
100. — und E. Signorelli: Über die Wasserbilanz während der Ruhe und bei der Anstrengung im Hochgebirge. Biochem. Z. **41**, 268 (1912).
101. — und Macri: Über die Perspiratio insensibilis unter normalen und pathologischen Bedingungen. Biochem. Z. **67**, 472 (1914).
102. — Scaffidi e Barkan: Sulla temperatura dell'aria espirata. Rendiconti della Reale Accad. dei Lincei. **23**, 245 (1914).

103. Goeckermann, W. H.: Congenit. ectoderm. defect, with report of case. Arch. of Dermat. **38**, 396 (1920).
104. Gorter, Johannes de: De Perspiratione insensibili. 2. Aufl. Lugd. Bat. 1736. Zit. nach Weyrich.
105. Grüner, O.: Ein Beitrag zur Physiologie des Chlorstoffwechsels und seiner Beziehungen zur Wasserausscheidung und zur Körpergewichtskurve. Z. klin. Med. **64**, 455 (1907).
106. Guillemard et Moog: Recherches sur l'exhalation de vapeur d'eau. I., II., III. C. r. Soc. Biol. Paris **62**, 741, 819, 874 (1907).
107. — — Influence du climat d'altitude sur la deshydratation de l'organisme. C. r. Acad. Sci. Paris **145**, 823 (1907).
108. — — Sur une méthode permettant de mesurer la deshydratation de l'organisme par les poumons et la peau. Variations de cette deshydratation avec l'altitude. C. r. Acad. Sci. Paris **148**, 1624 (1909).
109. — Moog et Regnier: Sur la deshydratation de l'organisme par les voies pulmonaire et cutanée, et ses variations avec l'altitude. C. r. Acad. Sci. Paris **149**, 1151 (1909).
110. Hackenberg, F.: Die Funktionen der Haut unter besonderer Berücksichtigung der Perspiratio insensibilis. Diss. Bonn 1924.
111. Hartmann, P. E.: De sudore unius lateris. Hall. 1751. Zit. nach Weyrich.
112. Hecht, A. F.: Zur Kenntnis der extrarenalen, insbesondere pulmonalen Wasserausscheidung. Z. Kinderheilk. **38**, 192 (1924).
113. — und E. Nobel: Studien über die Harnabsonderung bei Kindern unter Berücksichtigung des Wassergehaltes der Nahrung. I. Mitt. Die Harnausscheidung in Beziehung zur Nahrungszufuhr. Z. exper. Med. **34**, 196 (1923).
114. Heilig, R.: Über Urandiurese. Z. exper. Med. **37**, 163 (1923).
115. Heim, P. und John: Ein Beitrag zur Theorie des Salzfiebers. Mschr. Kinderheilk. **9**, 264 (1910).
116. Heineke, A.: Theoretisches und Klinisches zur extrarenalen Ausscheidung kardialer Ödeme. Dtsch. Arch. klin. Med. **130**, 60 (1919).
117. Heller, H.: Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **7 II**, 2146 (1928).
118. — Zur Lehre von der extrarenalen Wasserausscheidung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehung zum Wasserhaushalt. Z. exper. Med. **64**, 1 (1929).
119. — Bemerkungen über die Grundlagen der indirekten Methode zur Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung. Erscheint demnächst.
120. — und H. Natanson: Extrarenale Wasserausscheidung und Körperhaltung. Klin. Wschr. **8**, 873 (1929).
121. — — Der Einfluß der aufrechten Körperhaltung auf die extrarenale Wasserausscheidung. Z. exper. Med. **65**, 733 (1929).
122. — und E. Schwarz: Extrarenale Wasserausscheidung und Stoffwechsel. Erscheint demnächst.
123. Hellesen, E.: Untersuchungen über Ernährung und Stoffwechsel des Säuglings mit besonderer Berücksichtigung der künstlichen Ernährung. Nord. med. Ark. **48**, Nr 14 u. 18 (1915).
124. Henneberg, W.: Zur Frage über den Einfluß des Wasserkonsums auf den Nährstoffverbrauch der Tiere. J. Landw. **36**, 1 (1888).
125. Home, Franz: Medizinische Beobachtungen und Versuche. Übers. von Königsdörfer. Altenburg 1760. Zit. nach Weyrich.
126. Ignatowsky: [Haut- und Lungenausscheidung im Fieber (russ.)]. Diss. St. Petersburg. 1902. Zit. nach Lang.
127. Ikeuchi, Koki and Yas Kuno: On the regional differences of the perspiration on the surface of the human body (jap.). Engl. Zusammenf.: J. of orient. Med. **7**, 106 (1927).
128. Isenschmid: Die Bestimmung der Wasserbilanz am Krankenbett. Ref. Sitzg ärztl. Vereins Frankfurt a. M. v. Okt. **1918**. Med. Klin. **14**, 1128 (1918).
129. Jahr, J.: Die Wasserbilanz des ernährungsgestörten Säuglings. Mschr. Kinderheilk. **42**, 287 (1929).
130. Janssen: Die Hautperspiration bei Gesunden und bei Nephritikern. Dtsch. Arch. klin. Med. **33**, 334 (1883).

131. Jürgensen, E.: Mikrobeobachtung der Schweißsekretion der Haut des Menschen unter Kontrastfärbung. I. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **144**, 193; II. Mitt. **223** (1924). III. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **149**, 157 (1925). IV. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **155**, 342 (1927).
132. Kalmann: Über die Beeinflussung der Wasserdampf-abgabe der Haut durch klimatische Faktoren, durch Muskelarbeit und Bäder. Pflügers Arch. **112**, 561 (1905).
133. Kauf, E. und E. Zak: Störung des Wasserhaushaltes, insbesondere der Schweißsekretion bei Kreislaufkranken. Wien. klin. Wschr. **40**, 1405 (1927).
134. Keill: Tentamina Medico-Physica, quibus accedit Medicina statica britannica. Lugd. Batav. 1730. Zit. nach Weyrich.
135. Kempmann und Menschel: Zur Wirkung der Euphyllin-Diurese auf den normalen und gestörten Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **4**, 308 (1925).
136. Kittsteiner, C.: Sekretion, Kochsalzgehalt und Reaktion des Schweißes. Arch. f. Hyg. **73**, 275 (1911).
137. — Weitere Beiträge zur Physiologie der Schweißdrüsen und des Schweißes. Arch. f. Hyg. **78**, 275 (1913).
138. Knipping und Kowitz: Klinische Gasstoffwechseltechnik. Berlin: Julius Springer 1928.
139. Königstein, H.: Über Wasserverschiebung in der Haut unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Arch. f. Dermat. **154**, 352 (1928).
140. Korányi, A. v.: Beiträge zur Theorie und zur Therapie der Niereninsuffizienz, unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Curare bei derselben. Berl. klin. Wschr. **36**, 781 (1899).
141. Kraus, Fr.: Fieber und Infektion. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels von v. Noorden. 2. Aufl. Bd. 1, S. 578. Berlin 1906.
142. Krause: Abschnitt: Haut im Handwörterbuch der Physiologie von Wagner. Bd. 2, S. 108. Braunschweig 1844.
143. Krehl: Zur Kenntnis des Digitalisgebrauchs und des Wasserwechsels. Dtsch. Arch. klin. Med. **128**, 165 (1919).
144. Kreidl: In Handbuch der Dermatologie von Mracek. Bd. 1, S. 164. Wien 1902.
145. Kuno, Yas: A laboratory apparatus for the measurement of perspiration in man (jap.), engl. Zusammenf. J. of orient. Med. **7**, 78 (1927).
146. Lang, G.: Beobachtungen über die Wasserausscheidung durch Haut und Lungen unter dem Einfluß des Fiebers und einiger anderer Faktoren (russ. Lit.). Dtsch. Arch. klin. Med. **79**, 343 (1904).
147. Lasch, W.: Weiteres über den Wasserversuch im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **36**, 42 (1923).
148. Latschschenko: Über den Einfluß des Wassertrinkens auf Wasserdampf- und Kohlensäureabgabe des Menschen. Arch. f. Hyg. **33**, 145 (1898).
149. Leichtenstern, O.: Ein mittels Schilddrüseninjektion und -fütterung erfolgreich behandelter Fall von Myxödem operativum. Dtsch. med. Wschr. **19**, Nr 49, 50 u. 51 (1893).
150. Levine, S. Z. and J. R. Wilson: Respiratory metabolism in infancy and in childhood. IV. Elimination of water through the skin and respiratory passages. Amer. J. Dis. Childr. **33**, 204 (1927).
151. Leyden, E.: Untersuchungen über das Fieber. Dtsch. Arch. klin. Med. **5**, 273 (1869).
152. Leube, W.: Über den Antagonismus zwischen Harn- und Schweißproduktion und dessen therapeutische Bedeutung. Dtsch. Arch. klin. Med. **7**, 1 (1870).
153. Lewin: Respirationsversuche am schlafenden Menschen. Z. Biol. **17**, 71 (1881).
154. Likhatscheff: Über die Wärmeproduktion des gesunden Menschen usw. (russ.). Diss. St. Petersburg 1893. Zit. nach Lang.
155. — und Avroroff: De la production de chaleur et des échanges gazeuse pendant l'accès de fièvre paludéene. XIII. Congrès Int. de Paris 1900. S. Path. gén. et Path. expér. C. r. Zit. nach Lang.
156. — — Investigation of gas and heat exchange in fevers. Rep. Imp. Mil. Med. Acad. St. Petersburg. **5** (1902). Zit. nach Carpenter and Benedict (70), bei denen eine englische Übersetzung erhältlich war.
157. Liljestrang, G. und A. V. Sahlstedt: Temperatur und Feuchtigkeit der aus-geatmeten Luft. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **46**, 94 (1925) (Literatur).

158. Lining, J.: In *Philosophic. Trans.* **42** u. **43**, 491 u. 318 (1742—1745). Zit. nach Weyrich.
159. Loewy, A.: Untersuchungen über die physikalische Hautwasserabgabe. *Biochem. Z.* **67**, 243 (1914).
160. — Der Wasserwechsel des Menschen. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden. Abt. IV, Teil 9*, S. 243. 1925.
161. — Über insensible Perspiration. *Bemerkungen zu der Arbeit von Schwenkenbecher in Klin. Wschr.* **4**, 202 (1925); **4**, 829 (1925).
162. — Wie weit können aus physikalischen Messungen Schlüsse auf die Wärmeproduktion und den Wasserhaushalt des Menschen gezogen werden? *Z. physik. Ther.* **35**, 1 (1928).
163. — Wie weit können aus physikalischen Messungen Schlüsse auf die Wärmeproduktion und den Wasserhaushalt des Menschen gezogen werden? II. Mitt. *Z. physik. Ther.* **36**, 101 (1928).
164. — und W. Wechselmann: Zur Physiologie und Pathologie des Wasserwechsels und der Wärmeregulation seitens des Hautorgans. *Virchows Arch.* **206**, 79 (1911).
165. — und Gerhartz: Über die Ausscheidung des Wassers bei der Atmung. *Biochem. Z.* **47**, 343 (1912).
166. — — Über die Temperatur der Exspirationsluft und der Lungenluft. *Pflügers Arch.* **155**, 231 (1914).
167. Lombard: A method of recording changes in body weight which occur within short intervals of time. *J. amer. med. Assoc.* **47**, 1790 (1906).
168. Macco, G. di: La perspiratio insensibilis in diversi stati morborum. *Ann. Clin. med. e Med. per.* **11**, 165 (1921).
169. Magnus - Levy, A.: Verhalten und Rolle des Wassers im Stoffwechsel. *Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels von v. Noorden. 2. Aufl. Bd. 1*, S. 423. Berlin 1906.
170. Marfan et Dorlencourt: Recherches sur l'exhalation de vapeur d'eau par le poumon chez le nourrisson sain et chez le nourrisson atteint de choléra infantile ou de diarrhée commune. *Nourisson* **10**, 173 (Mai 1922).
171. Maercker, M.: Über die Verluste der Diffusionsrückstände der Zuckerfabriken beim Lagern. *J. Landw.* **30**, 413 (1882).
172. Martins: Abh. schwed. Akad. Wiss. **40** (1778). Dtsch. Kaestner. Leipzig 1783. • Zit. nach Weyrich.
173. Masje: Untersuchungen über die Wärmestrahlung des menschlichen Körpers. *Virchows Arch.* **107**, 17, 267 (1887).
174. Mayer, J.: Über den Einfluß der vermehrten Wasserzufuhr auf den Stoffumsatz im Tierkörper. *Z. klin. Med.* **2**, 34 (1881).
175. McClure and Sauer: Observations regarding the loss of water vapor through the skin in infants. *Arch. int. Med.* **21**, 428 (1918).
176. Melzer: Über die Hautatmung. *Dermat. Z.* **46**, 185 (1926).
177. Mendel, L.: Die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den Ablauf der Diurese. *Mshr. Kinderheilk.* **22**, 336 (1921).
178. Meyer, Jean: La broncho-pneumonie du nourrisson. Thèse de Paris **1923**.
179. — Détermination de certaines réactions tissulaires du nourrisson par la pesée horaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 1097 (1923).
180. — Études cliniques de la perspiration de l'eau chez l'adulte. *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 1033 (1923).
181. — Le métabolisme de l'eau dans l'eczéma. *Rev. franç. Dermat.* **249**, 320 (Avril-Mai 1925).
182. — La perspiration de l'eau chez le nourrisson. *Rev. franç. Pédiatr.* **1**, 409 (1925).
183. — La perspiration de l'eau en clinique. *Presse méd.* **36**, 66 (1928).
184. — -Bisch, R.: Über den Einfluß des Thyreoidins auf den Wasserhaushalt und den Schwefelsäuregehalt der Ödemflüssigkeit. *Z. exper. Med.* **34**, 424 (1923).
185. — und Cohn: Klinische Beobachtungen und Stoffwechselversuche über die Wirkung verschiedener Salze beim Säugling. *Z. Kinderheilk.* **2**, 360 (1911).
186. — Seckel und Kallner: Insulin und Wasserhaushalt bei nichtdiabetischen Säuglingen und Erwachsenen. *Z. klin. Med.* **105**, 552 (1927).
187. Moleschott: *Holländ. Beitr. usw.* **1**, 86 (1848). Zit. nach Weyrich.

188. Moog, O.: Der Einfluß der relativen Luftfeuchtigkeit auf die unmerkliche Hautwasserabgabe. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 181 (1922).
189. — Der Einfluß der Temperatur auf die unmerkliche Hautwasserabgabe. Z. exper. Med. **31**, 316 (1923).
190. — Der Einfluß von Pilocarpin, Atropin und Adrenalin auf die unmerkliche Hautwasserabgabe. Arch. f. exper. Path. **98**, 75 (1923).
191. — Die Bedeutung des Zustandes der Haut für die unmerkliche Hautwasserabgabe. Z. exper. Med. **42**, 449 (1924).
192. — Die Bedeutung des Zustandes der Haut für die unmerkliche Hautwasserabgabe. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **36**, 146 (1924).
193. — Über die Bedeutung der Epidermis für die unmerkliche Hautwasserabgabe. Z. exper. Med. **54**, 226 (1927).
194. — Neuere Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **38**, 299 (1926).
195. — Die unmerkliche Hautwasserabgabe. Med. Welt **1**, 1113 (1927).
196. — Hautfunktionsprüfungen. Jena: Gustav Fischer 1927.
197. — und Nauck: Über den Einfluß des Wassertrinkens auf die unmerkliche Hautwasserabgabe. Z. exper. Med. **25**, 385 (1921).
198. — und Eimer: Über den Einfluß hypertotonischer Kochsalz-, Chlorcalcium- und Rohrzuckerlösungen auf die unmerkliche Hautwasserabgabe. Münch. med. Wschr. **72**, 1912 (1925).
199. — und Buchheister: Über die Schweißsekretion des Menschen. Mikrobeobachtungen unter Kontrastfärbung. Münch. med. Wschr. **73**, 895 (1926).
200. — und Schwieder: Über den unmerklichen Gewichtsverlust bei Wettläufern und Wettschwimmern. Klin. Wschr. **5**, 2252 (1926).
201. Moratschewsky: Zur Frage der Absonderung von Wasserdämpfen und Kohlensäure durch die Haut fiebernder Kranker. Diss. St. Petersburg. Ref. Virchow-Hirsch Jber. **2**, 501, 503 (1884). Zit. nach Lang.
202. Muggia: La perspiratio insensibilis nella cute pigmentata dal sole in alta montagna. Arch. Sci. med. **46**, 376 (1923).
203. Musumeci e di Macco: La „perspiratio insensibilis“ attraverso de cicatrici cutanee e la cute di arti paretici. Sperimentale **74**, 252 (1920).
204. Niemann, A.: Über den Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. Festschr. Heubner. Berlin: Julius Springer 1913.
205. — Der respiratorische Gaswechsel im Säuglingsalter. Erg. inn. Med. **11**, 63 (1913).
206. Nobel, E.: Über den Wasserhaushalt des kindlichen Organismus, die Grenzen der Wasserentziehung und ihre systematische Anwendung bei pathologischen Zuständen. Z. Kinderheilk. **22**, 1 (1919).
207. — Klinische Studien über die Harnausscheidung bei Kindern unter Berücksichtigung des Wassergehaltes der Nahrung. Wien. klin. Wschr. **36**, 321 (1923).
208. — und Rosenblüth: Myxödemstudien. V. Mitt. Über den Wasserhaushalt beim kindlichen Myxödem. Z. Kinderheilk. **39**, 702 (1925).
209. Nonnenbruch, W.: Über Diurese. Erg. inn. Med. **26**, 119 (1924).
210. — Pathologie und Pharmakologie des Wasserhaushaltes. Handbuch der Normalen und Pathologischen Physiologie. Bd. 17, S. 223. 1926.
211. Nothwang: Luftdruckerniedrigung und Wasserdampfabgabe. Arch. f. Hyg. **14**, 337 (1892).
212. Nuttal: Über den Einfluß von Schwankungen in der relativen Feuchtigkeit der Luft auf die Wasserdampfabgabe der Haut. Arch. f. Hyg. **23**, 184 (1895).
213. Osborne, W. A.: The relation of loss of water from the skin and lungs to the external temperature in actual climatic conditions. J. of Physiol. **41**, 345 (1910).
214. — Water in expired air. J. of Physiol. **47**, XII (1913/14).
215. Paeßler, H.: Beitrag zur Pathologie der Nierenkrankheiten, nach klinischen Beobachtungen bei totaler Harnsperre. Dtsch. Arch. klin. Med. **87**, 569 (1906).
216. Pahnke, H.: Über den Wasserhaushalt des fiebernden Säuglings. Z. Kinderheilk. **44**, 494 (1927).
217. Peiper, E.: Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wiesbaden 1889.
218. — Ein Beitrag zur Lehre von der Perspiratio insensibilis. Z. klin. Med. **12**, 153 (1887).

219. Pettenkofer und Voit: Untersuchungen über den Stoffverbrauch des normalen Menschen. *Z. Biol.* **2**, 459 (1866).
220. Petuchoff: [Haut-Lungenausscheidung im Fieber]. Diss. St. Petersburg 1903. Zit. nach Lang.
221. Pudsinowitsch: *Mil.med. Z.* 1874. Zit. nach Arnheim.
222. Quilford: Eine Zahnanomalie. *Wien. med. Wschr.* **33**, 1116 (1883).
223. Quincke, H.: Über die Perspiration bei Hautkrankheiten. *Dermat. Z.* **1**, 330 (1893/94).
224. Regnier, A.: Über den Einfluß diätetischer Maßnahmen auf das osmotische Gleichgewicht des Blutes beim normalen Menschen. *Z. exper. Path. u. Ther.* **18**, 139 (1916).
225. Reinhard, C.: Beobachtungen über die Abgabe von Kohlensäure und Wasserdunst durch die Perspiratio cutanea. *Z. Biol.* **5**, 28 (1869).
226. Reiß, L.: Recherches physiologiques sur la perspiration insensible de la peau. *Ann. de Dermat.* **9**, 497 (1898).
227. Ribadeau-Dumas et Jean Meyer: Physiologie pathologique de la broncho-pneumonie du nourisson. Étude du métabolisme de l'eau. *Ann. Méd.* **16**, 125 (1924).
228. Richardson, H. B.: Clinical calorimetry XL. The effect of the absence of sweat glands on the elimination of water from the skin and lungs. *J. of biol. Chem.* **67**, 397 (1926).
229. Richter, P. F.: Fieber. *Handbuch der Biochemie von Oppenheimer.* 2. Aufl., Bd. 7, S. 526. 1927.
230. Rieß: Bemerkungen zur Beobachtung der Hautausscheidung speziell bei Nierenkranken. *Arch. f. exper. Path.* **69**, 1 (1912).
231. Robinson: *Treatise of the animal oeconomy.* Dublin 1732. Zit. nach Weyrich.
232. — *Dissert. on the food and discharges of human bodies.* London 1748. Zit. nach Weyrich.
233. Röhrig: *Dtsch. Klin.* **24**, 209, 225, 234 (1872).
234. — *Die Physiologie der Haut.* Berlin: August Hirschwald 1876.
235. Róth, N.: Beiträge zum extrarenalen Wasserstoffwechsel bei Normalen und Nephritiden. *Z. klin. Med.* **98**, 306 (1924).
236. Rowntree: The water balance of the body. *Physiologic Rev.* **2**, 116 (1922).
237. Rubner, M.: Die Beziehungen der atmosphärischen Feuchtigkeit zur Wasserdampf-abgabe. *Arch. f. Hyg.* **11**, 137 (1890).
238. — Thermische Wirkungen der Luftfeuchtigkeit. *Arch. f. Hyg.* **11**, 255 (1890).
239. — Schwankungen der Luftfeuchtigkeit bei hohen Lufttemperaturen in ihrem Einfluß auf den tierischen Organismus. *Arch. f. Hyg.* **16**, 101 (1893).
240. — Zur Bilanz unserer Wärmeökonomie. *Arch. f. Hyg.* **27**, 69 (1896).
241. — Notiz über die Wasserdampfausscheidung durch die Lunge. *Arch. f. Hyg.* **33**, 151 (1898).
242. — Vergleichende Untersuchung der Hauttätigkeit des Europäers und Negers, nebst Bemerkungen zur Ernährung in hochwarmen Klimaten. *Arch. f. Hyg.* **38**, 148 (1900).
243. — Über die Anpassungsfähigkeit des Menschen an hohe und niedrige Lufttemperaturen. *Arch. f. Hyg.* **38**, 120 (1900).
244. — *Klimatologisches und Physiologisches.* *Handbuch der physikalischen Therapie von Goldscheider und Jacob.* Bd. 1, 1, S. 9. 1901.
245. — *Beiträge zur Ernährung im Knabenalter.* Berlin: August Hirschwald 1902.
246. — *Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung.* Leipzig: Deuticke 1902.
247. — *Lehrbuch der Hygiene.* 8. Aufl. 1907.
248. — Die Regelung des Stoff- und Energieverbrauchs beim Wachstum der Wirbeltiere. *Naturwiss.* **12**, 423 (1924).
249. — und E. Cramer: Über den Einfluß der Sonnenstrahlung auf Stoffzersetzung, Wärmebildung und Wasserdampfabgabe bei Tieren. *Arch. f. Hyg.* **20**, 345 (1894).
250. — und Lewaschew: Über den Einfluß der Feuchtigkeitsschwankungen unbewegter Luft während körperlicher Ruhe. *Arch. f. Hyg.* **29**, 1 (1897).
251. — und O. Heubner: Die natürliche Ernährung eines Säuglings. *Z. Biol.* **36**, 1 (1898).
252. — — Die künstliche Ernährung eines normalen und eines atrophischen Säuglings. *Z. Biol.* **38**, 315 (1899).

253. Rudder, de: Die Perspiratio insensibilis beim Säugling. I. Zur Physiologie der Perspiratio insensibilis beim Säugling. *Z. Kinderheilk.* **45**, 404 (1928).
254. — Die Perspiratio insensibilis beim Säugling. II. Ihre Abhängigkeit von der Calorienzufuhr. *Z. Kinderheilk.* **46**, 384 (1928).
255. Rye: Roger's Essay on epidemic diseases. Dublin 1734. Zit. nach Weyrich.
256. Sadovyyen: Publ. Russ. Soc. Gen. Hyg. St. Petersburg **12**, 13 (1887/88). Zit. nach Benedict and Carpenter (49).
257. Sagalov: Skin perspiration of children. St. Petersburg 1907. Zit. nach Benedict und Benedict (58).
258. Salomon, H. und von Noorden: Die Krankheiten der Haut. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels von v. Noorden. Bd. 2, S. 246. Berlin 1906.
259. Sanctorius: Ars de statica medicina sectionibus aphorismorum septem comprehensa. Venedig 1614. Zit. nach Weyrich. Engl. Übers. von John Quincy, 2. Aufl. London 1720. Zit. nach Benedict und Benedict (58).
260. Sauer, A.: Ein Beitrag zu der Lehre von der Perspiratio insensibilis. Inaug.-Diss. Greifswald 1887.
261. Schade, H.: Wasserstoffwechsel. Handbuch der Biochemie von Oppenheimer. 2. Aufl. Bd. 8, S. 176. 1925.
262. Schattenfroh, A.: Respirationsversuche an einer fetten Versuchsperson. *Arch. f. Hyg.* **38**, 93 (1900).
263. Scherf: Zur diuretischen Wirkung des Harnstoffs. *Wien. Arch. inn. Med.* **8**, 505 (1924).
264. Schiefferdecker, P.: Die Hautdrüsen des Menschen. Stuttgart: Schweizerbart 1922.
265. Schierbeck, P.: Eine Methode zur Bestimmung der Ventilation durch eine Kleidung. *Arch. f. Hyg.* **16**, 203 (1893).
266. — Die Kohlensäure- und Wasserausscheidung der Haut bei Temperaturen zwischen 30°—39°. *Arch. f. Physiol.* **1893**, 116.
267. — Über die Bestimmung des Feuchtigkeitsgrades der Luft für physiologische und hygienische Zwecke. *Arch. f. Hyg.* **25**, 196 (1895).
268. Schloß, E.: Die Wirkung der Salze auf den Säuglingsorganismus auf Grund früherer und neuerlicher Untersuchungen. *Z. Kinderheilk.* **3**, 441 (1912).
269. Schlüter, E.: Untersuchungen über die Wärmeregulation. VIII. Mitt. Über die Hautwasserabgabe bei Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr. *Pflügers Arch.* **210**, 432 (1925).
270. Schmitt, W.: Weitere Untersuchungen über die Entstehung der „dynamischen Eiweißhyperthermie“. *Arch. f. exper. Path.* **106**, 89 (1925).
271. — Weitere Untersuchungen über die Entstehung der „dynamischen Eiweißhyperthermie“. *Jb. Kinderheilk.* **107**, 181 (1925).
272. Schrötter, H. v.: Perspiratio insensibilis und Schweißbildung. In Ott, Die chemische Pathologie der Tuberkulose. S. 370. Berlin: August Hirschwald 1903.
273. — und Zuntz: Ergebnisse zweier Ballonfahrten zu physiologischen Zwecken. *Pflügers Arch.* **92**, 479 (1902).
274. Schwenkenbecher, A.: Über die Ausscheidung des Wassers durch die Haut von Gesunden und Kranken. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **79**, 29 (1904).
275. — Über die Schweißsekretion in Krankheiten. *Straßburg. med. Ztg* **1**, 313 (1904).
276. — Die endgültige Beseitigung des Begriffes „Perspiratio insensibilis“. *Verh. 25. Kongr. inn. Med.* **1908**, 559.
277. — Ein Beitrag zum ätiologischen Studium des Diabetes insipidus. *Münch. med. Wschr.* **56**, 2564 (1909).
278. — Die pathologischen Störungen der Hautsekretion. Krehl-Marchand, Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. 2, 2. Abt., S. 418. Leipzig 1913. Kapitel: Die quantitativen Störungen der Schweißsekretion.
279. — Über die Bedeutung von Schwitzkuren bei inneren Krankheiten. *Med. Klin.* **9**, 1191 (1913).
280. — Über Respiration und Schweißsekretion beim Menschen. *Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg* **1925**, 1.
281. — Die sensible Schweißabsonderung. *Klin. Wschr.* **4**, 202 (1925).
282. — Die Wasserabgabe der Haut bei hydropischen Zuständen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **38**, 302 (1926).

283. Schwenkenbecher, A.: Die Beziehungen des unmerklichen Gewichtsverlustes zum Energieumsatz des Menschen. Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg 1927, 165.
284. — Körpergewicht und Stoffwechsel. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **39**, 257 (1927).
285. — und Inagaki: Über den Wasserhaushalt des fiebernden Menschen. Arch. f. exper. Path. **54**, 168; **55**, 203 (1906).
286. — und R. Tuteur: Wie reagiert der fiebernde Mensch auf eine willkürliche Steigerung seiner Wärmebildung? Arch. f. exper. Path. **57**, 285 (1907).
287. — und Spitta: Über die Ausscheidung von Kochsalz und Stickstoff durch die Haut. Arch. f. exper. Path. **56**, 284 (1907).
288. Séguin: Mém. Acad. Paris **103**, 601 (1790). Ann. Chim. **90**, 5. Zit. nach Weyrich. Oeuvres de Lavoisier T. 2, p. 704. Paris 1862. Zit. nach Benedict und Benedict (58).
289. Senator, H.: Untersuchungen über den fieberhaften Proceß und seine Behandlung. Berlin: August Hirschwald 1873.
290. Seyderhelm, R. und E. Goldberg: Über die Beziehungen der extrarenalen zur renalen Wasserausscheidung im Wasser- und Salzwassertrinkversuch. Z. klin. Med. **103**, 161 (1926).
291. — — Über orthostatische Wasserretention. Dtsch. med. Wschr. **52**, 1294 (1926).
292. — — Untersuchungen über die Wasserausscheidung bei orthostatischer Albuminurie. Z. klin. Med. **105**, 539 (1927).
293. Siebeck und Borkowski: Über die Wasserausscheidung durch die Lungen und ihre Beziehung zum Wasserhaushalt des Körpers. Dtsch. Arch. klin. Med. **131**, 55 (1919).
294. — Physiologie des Wasserhaushalts. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 17. 1926.
295. Siebert, W.: Beobachtungen und Untersuchungen am schweißlosen Individuum. Z. klin. Med. **94**, 317 (1922).
296. Silva - Mello, A. da: Ödem und Wasserbildung im Körper. Beitrag zur Kenntnis des Wasserstoffwechsels. Arch. Verdgskrkh. **36**, 372 (1926).
297. — Autochthone Wasserbildung im Körper bei Myxödem. Wien. Arch. inn. Med. **15**, 182 (1928).
298. Smith, E.: I. Experimental inquiries into the chemical and other phenomena of respiration and their modifications by various physical agencies. II. Experiments on Respiration. On the action of foods upon the respiration during the primary process of digestion. Philosophic. Trans. roy. Soc. **149**, 681, 715 (1859).
299. — A. W.: Heat of evaporation of water. Physic. Rev. **25**, 145 (1907). Zit. nach Benedict and Carpenter (50), p. 44.
300. Soderstrom and du Bois: The water elimination through skin and respiratory passages in health and disease. Arch. int. Med. **19**, 931 (1917). Zusammenfassung. Die einzelnen Ergebnisse unter dem Titel: Clinical Calorimetry. 1st—8th paper. Arch. int. Med. **15** (1915). 9th—17th paper, **17** (1916). 18th—25th paper, **19** (1917).
301. Sondén und Tigerstedt: Untersuchungen über die Respiration und den Gesamtstoffwechsel des Menschen. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **6**, 1 (1895).
302. Spitta, O.: Über die Größe der Hautausscheidungen und der Hautquellung im warmen Bade. Arch. f. Hyg. **36**, 45 (1899).
303. Ssokolow: Die Hautperspiration bei Kindern im physiologischen und pathologischen Zustande. Arch. Kinderheilk. **14**, 257 (1892).
304. Ssoldotoff: [Hautausscheidung im Fieber]. Botkins Archiv. Bd. 5, H. 1. Zit. nach Arnheim.
305. Staehelin, R.: Zum Energieverbrauch bei der Lungentuberkulose. Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **24**, 174 (1907).
306. — Der respiratorische Stoffwechsel eines Phthisikers während des Nachtschweißes. Z. klin. Med. **66**, 241 (1908).
307. — Versuche über Gaswechsel und Energieverbrauch nach Nahrungsaufnahme. Z. klin. Med. **66**, 201 (1908).
308. Stark's, W.: Klinische und anatomische Beobachtungen nebst diätetischen Versuchen, herausgegeben von I. C. Smyth. Deutsch von Michaelis, Breslau und Hirschberg 1789. Zit. nach Weyrich.
309. Stohmann: Landw. Versuchsstat. **19**, 81, 159 (1876).

310. Stransky und Weber: Die Nierenfunktion im Säuglingsalter. II. Über Wasser- und Kochsalzausscheidung. *Jb. Kinderheilk.* **93**, 368 (1920).
311. — und Kochmann: Weitere Beiträge zur Nierenfunktion im Säuglingsalter. *Jb. Kinderheilk.* **98**, 63 (1922).
312. Straub, W.: Über den Einfluß der Wasserentziehung auf den Stoffwechsel und Kreislauf. *Z. Biol.* **38**, 537 (1899).
313. Strauß, F.: Die einfache Zuckerharnruhr. Monogr. Tübingen 1870.
314. Strubell, A.: Über Diabetes insipidus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **62**, 89 (1899).
315. Tedesco, P. A.: La perspiratio insensibilis. *Arch. Pat. e Clin. med.* **4**, 501 (1925).
316. Tendlaw: Über Atrophia cutis idiopathica. *Virchows Arch.* **167**, 465 (1902).
317. Tissié: Observations physiologiques concernant un record velocipédique. *Arch. de Physiol.* **26**, 823. *Zit. nach Magnus - Levy* (169).
318. Tuteur, R.: Über Kochsalzstoffwechsel und Kochsalzwirkung beim gesunden Menschen. *Z. Biol.* **53**, 361 (1910).
319. Unna, P. G.: Über die insensible Perspiration der Haut. *Dtsch. Med.-Ztg* **1890**, 809, 819.
320. — Haut und Sport. *Med. Klin.* **6**, 29, 73, 117, 156, 193 (1910).
321. Valentin's: Repertorium für Anatomie und Physiologie. Bd. 8, S. 389. 1843 und desselben Physiologie Bd. 1, S. 714. *Zit. nach Weyrich*.
322. Vannini, G.: Über den Stoffwechsel bei Diabetes insipidus. *Berl. klin. Wschr.* **37**, 638 (1900).
323. Veil, W. H.: Über die klinische Bedeutung der Blutkonzentrationsbestimmung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **113**, 226 (1914).
324. — Über die Wirkung gesteigerter Wasserzufuhr auf Blutzusammensetzung und Wasserbilanz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **119**, 376 (1916).
325. — Über primäre Oligurie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **139**, 192 (1922).
326. — Physiologie und Pathologie des Wasserhaushalts. *Erg. inn. Med.* **23** (1923).
327. Viale, G.: Elimination du chlorure sodique au moyen de la sueur dans la fatigue. *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **59**, 269 (1913).
328. — Die Perspiration auf hohen Bergen. *Arch. ital. de Biol. (Pisa)*. *Ref. Malays Jber.* **44**, 385 (1914).
329. — La perspirazione cutanea in alta montagna. *Atti Accad. naz. Lincei.* **23**, 53 (1914).
330. — Rapporti tra la temperatura dell'aria espirata e la temperatura cutanea. *Arch. Sci. med.* **43**, 40 (1920).
331. — Rapports entre la température de l'air expiré et la température cutanée. *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **72**, 32 (1923).
332. Voit und Constantinidi: Über die Kost eines Vegetariers. *Z. Biol.* **25**, 232 (1889).
333. Volhard: In *Mohr - Staehelin* Bd. 3, 2, S. 1273. 1918.
334. Waller, A. D.: Calorimetry by surface thermometric and hygrometric data. *J. of Physiol.* **15**, 25 (1894).
335. Wassilewsky: [Material zur Lehre von der Perspiratio insensibilis im Fieber (russ.)]. *Diss. St. Petersburg* 1876. *Zit. nach Lang*.
336. Weber: Ein Beitrag zur Lehre von der Perspiratio insensibilis. *Diss. Greifswald* 1886.
337. Wengraf, F.: Über die Ausscheidung getrunkenen Wassers beim Säugling. *Z. Kinderheilk.* **30**, 79 (1921).
338. Weyrich, V.: Die unmerkliche Wasserverdunstung der menschlichen Haut. *Leipzig: Wilhelm Engelmann* 1862.
339. Willebrandt: Über die Kohlensäure- und Wasserausscheidung durch die Haut des Menschen. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **13**, 337 (1903).
340. Wilms, M.: Studien zur Pathologie der Verbrennung. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **8**, 393 (1901).
341. Winternitz, H.: Über die Wirkung verschiedener Bäder, insbesondere auf den Gaswechsel. *Habilitationsschrift Naumburg* 1902.
342. — W. und Pospischil: Neue Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel. *Bl. klin. Hydrother.* **1893**. *Zit. nach Loewy und Wechselmann* (164).
343. Wolpert, H.: Über den Einfluß der Lufttemperatur auf die im Zustand körperlicher Arbeit ausgeschiedenen Mengen von Kohlensäure und Wasserdampf beim Menschen. *Arch. f. Hyg.* **26**, 33 (1896).

344. Wolpert, H.: Die Kohlensäure- und Wasserdampfausscheidung des Menschen bei gewerblicher Arbeit und Ruhe. Arch. f. Hyg. **26**, 86 (1896).
345. — Über den Einfluß der Luftbewegung auf die Wasserdampf- und Kohlensäureabgabe des Menschen. Arch. f. Hyg. **33**, 206 (1898).
346. — Über den Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf den Arbeitenden. Arch. f. Hyg. **36**, 203 (1899).
347. — Die Wasserdampfabgabe der menschlichen Haut im eingefetteten Zustand. Arch. f. Hyg. **41**, 306 (1902).
348. — Über den Einfluß des Windes auf die Atemgröße des Menschen. Arch. f. Hyg. **43**, 21 (1903).
349. — und Peters: Die Tageskurve der Wasserdampfabgabe des Menschen. Arch. f. Hyg. **55**, 299 (1906).
350. — — Über die Nachwirkung körperlicher Arbeit auf die Wasserdampfabgabe des Menschen. Arch. f. Hyg. **55**, 309 (1906).
351. — A. und H.: Die Luft und die Methoden der Hygrometrie. Berlin: Loewenthal 1898.
352. Zak, E.: Über den Nachweis von Störungen der Hautwasserabgabe bei dekompensierten Herzkranken. Z. Kreislaufforschg **20**, 336 (1928).
353. — Über das Verhalten des Perspiratio insensibilis und des Körpergewichtes bei dekompensiertem Kreislauf. Klin. Wschr. **8**, 215 (1929).
354. — Über das Verhalten der Perspiratio insensibilis und des Körpergewichtes bei dekompensiertem Kreislauf. Z. klin. Med. **110**, 44 (1929).
355. Ziemssen, von: Handbuch der Hautkrankheiten. Bd. 14, 1, S. 115. 1883.
356. Zuntz und Schumburg: Studien zu einer Physiologie des Marsches. Berlin 1901.
357. — Loewy, Müller und Caspari: Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. Berlin 1906.

Einleitung.

In dem folgenden Aufsatz wird der Versuch gemacht, den heutigen Stand der Lehre von der extrarenalen Wasserausscheidung in den Grundzügen darzustellen.

Es ist nicht überflüssig, dieses Unternehmen zu rechtfertigen. Denn kaum ein anderes Gebiet schien seit Jahrzehnten in prinzipieller Hinsicht so abgeschlossen. Seitdem Rubner im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts das Problem experimentell in Angriff genommen und entscheidend gefördert hatte, bestanden alle zusammenfassenden Bearbeitungen im wesentlichen in einer Wiedergabe und Anwendung der damals erzielten Resultate. Wenngleich in letzter Zeit keine allgemeine Übersicht erschienen ist, so würde doch dieser Umstand allein schwerlich genügen, eine neue Darstellung des ganzen Gebietes zu begründen, wenn es sich nur darum handeln könnte, längst Bekanntes durch Hinzufügung neuer Veröffentlichungen wieder auf bibliographische Vollständigkeit zu bringen. Ausschlaggebend ist vielmehr die Erwägung, daß die letzten Jahre einige neue, prinzipiell wichtige Erkenntnisse und Fragestellungen gebracht haben, die für die normale und pathologische Physiologie nicht ohne Bedeutung bleiben werden und daher mit Recht einer breiteren Öffentlichkeit vorgelegt werden dürfen.

Dies bezieht sich zunächst auf die Versuche, die quantitativen Verhältnisse der wärmereregulatorischen Wasserdampfabgabe und ihre engen Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel genauer festzulegen. Hier eröffnet sich anscheinend die Möglichkeit, unter gewissen Bedingungen den Energieumsatz auf eine neue einfache Weise zu studieren.

Als zweites kann auf die Beobachtungen verwiesen werden, nach denen auch den Vorgängen des Wasserhaushaltes ein wesentlicher Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung eingeräumt werden muß.

Beide Gesichtspunkte werden der klinischen Forschung wichtige Anregungen geben. Man kann voraussagen, daß die Klinik sich diesem Gebiet, das sie lange Zeit ungebührlich vernachlässigt hat, wieder mit größerem Interesse und nach der Überzeugung des Verfassers nicht ohne Erfolg zuwenden wird.

Aus dieser Überlegung ergibt sich das Recht und die Notwendigkeit, die wichtigsten Punkte der Lehre von der extrarenalen Wasserausscheidung kurz darzustellen. Es ist nicht erstrebt worden und ist auch nicht angebracht, die Ergebnisse früherer Untersuchungen, die schon seit langem und wiederholt beschrieben worden sind und Eingang in die Lehrbücher gefunden haben, von neuem zum Gegenstand einer ausführlichen Besprechung zu machen. Sondern es wird vor allem Gewicht darauf gelegt werden, die grundsätzlichen Fragen klar herauszuarbeiten und die kritischen Gesichtspunkte zu entwickeln, unter denen die Probleme, Methoden und Resultate der Forschungen auf dem Gebiet der extrarenalen Wasserausscheidung betrachtet werden müssen.

Terminologisches.

Unter der extrarenalen Wasserausscheidung versteht man die Gesamtheit des durch Haut und Respirationstraktus ausgeschiedenen Wassers, gleichgültig ob es dampfförmig oder in tropfbar flüssiger Form, als Schweiß abgegeben wird.

Diese Bezeichnung für das durch Haut und Atmung ausgeschiedene Wasser ist unkorrekt, da die Bedeutung des Wortes extrarenal an sich auch das im Kot abgegebene Wasser einschließt und nur kraft stillschweigender Übereinstimmung auf das von Haut und Atmung abgegebene Wasser reduziert wird. Abgesehen hiervon ist der Terminus jedoch eine klare und unmißverständliche Bezeichnung dessen, was gemeint ist, und wird daher mit Recht bevorzugt.

Die verschiedenen anderen Bezeichnungen des Vorganges, die im Gebrauch sind, sind zum Teil geschichtlich, zum Teil methodisch begründet. Der Ausdruck *Perspiratio* (*sensibilis* bzw. *insensibilis*) entstammt einer Zeit, in der man über die Zusammensetzung der „unmerklichen Ausdünstung“ nicht näher orientiert war. Er umfaßte damals den durch Wägung des Körpers und aller wägbaren Einnahmen und Ausgaben bestimmten Gewichtsverlust, das heißt, wie wir heute wissen, neben der Wasserausscheidung durch Haut und Atmung den in seiner Größe und nach seinem Vorzeichen wechselnden Betrag, um den aufgenommener Sauerstoff und ausgeschiedene Kohlensäure differieren (s. unten), während er heute auch für die Wasserausscheidung allein gebraucht wird. Die Bezeichnungen Gewichtsverlust, unmerklicher Gewichtsverlust, stündlicher Verlust (*loss of body weight*, *hourly loss*, *perte horaire*) zeichnen sich dadurch aus, daß sie durch den Hinweis auf die Methode den erhaltenen Wert einwandfrei definieren. Beide, d. h. *Perspiratio insensibilis* und Gewichtsverlust haben jedoch den Nachteil, daß sie die Substanz, auf die es in der Hauptsache ankommt, nicht nennen. Ferner dürfen sie nicht für die durch die direkten Methoden bestimmten Werte, die die Differenz Kohlensäure minus Sauerstoff nicht enthalten, verwendet werden. Die oft gebrauchte

Bezeichnung Wasserdampfausscheidung durch Haut, bzw. durch Haut und Lungen schließt das als Schweiß abgegebene Wasser aus. Der von Schwenkenbecher (276) für die Hautwasserabgabe vorgeschlagene Ausdruck *insensible Schweißsekretion* kommt nicht mehr in Betracht, da die Voraussetzung, die ihm zugrunde lag, inzwischen erschüttert worden ist.

Um allen terminologischen Erfordernissen gerecht zu werden, wäre man gezwungen, sich je nach der angewendeten Methode verschiedener Bezeichnungen zu bedienen und einmal von (unmerklichem) Gewichtsverlust, bzw. *Perspiratio (insensibilis)*, ein andermal von Wasserausscheidung durch Haut und Atmung zu sprechen, obwohl fast in allen Fällen das Wasser der einzige Bestandteil ist, auf den man es abgesehen hat. Als kurzer und klarer Terminus empfiehlt sich daher im allgemeinen trotz der oben erwähnten Inkorrektheit die Bezeichnung *extrarenale Wasserausscheidung*. Die Mitteilung der angewendeten Methode genügt dann, um die berichteten Werte beurteilen zu können. In besonderen Fällen wird natürlich eine der oben erwähnten anderen Bezeichnungen nicht zu umgehen sein.

Methodenkritik.

Während das durch die Nieren ausgeschiedene Wasser leicht der genauen Messung zugänglich ist, weil es den Körper in tropfbar flüssiger Form verläßt, stellt die quantitative Bestimmung des durch Haut und Atmung abgegebenen Wassers eine schwierige Aufgabe dar. Es wird zum größten Teil und oft ausschließlich in dampfförmigem Zustand abgegeben, und der tropfbar flüssige Anteil, der Schweiß, muß von einer großen Oberfläche gewonnen werden. So kommt es, daß auf dem Gebiet der extrarenalen Wasserausscheidung noch mehr als auf anderen Gebieten der Wert einer Untersuchung und die Möglichkeit zur Gewinnung zuverlässiger Tatsachen vor allem von der Leistungsfähigkeit der verwendeten Methode abhängt. Dieser Umstand kann garnicht genug betont und kaum überschätzt werden. Eine große Anzahl Untersuchungen verliert allein aus dem Grund an Wert, weil Fehlerbreite und Geltungsbereich der verwendeten Methode bei der Diskussion der Resultate nicht genügend berücksichtigt wurden. Wer eine kritische Einsicht in das Gebiet gewinnen will, muß daher unbedingt die den einzelnen Methoden grundsätzlich gezogenen Grenzen kennen.

Es liegt nicht in der Absicht der folgenden Zeilen, die Methoden zu beschreiben. Worauf es hier ankommt, ist vielmehr die Hervorhebung der Kriterien, die für die Beurteilung der einzelnen Methoden maßgebend sein müssen. Ganz außer Betracht bleiben dabei die Methoden zur quantitativen Bestimmung des Schweißes, weil sie unter Vernachlässigung des gasförmig abgegebenen Wassers nur auf den tropfbar flüssigen Anteil der Hautwasserausscheidung ausgehen.

Die Besprechung der Methoden muß mit dem Hinweis beginnen, daß allgemein zwei grundsätzlich verschiedene Prinzipien zur Ermittlung der extrarenalen Wasserausscheidung zur Verfügung stehen. Bei dem einen wird das abgegebene Wasser direkt aufgefangen und bestimmt, bei dem anderen auf indirekte Weise als rechnerische Differenz anderer durch Wägung ermittelter Größen erhalten. Wir beginnen mit den direkten Methoden.

Die direkte Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung.

Die direkte Bestimmung der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung in den Respirationskammern.

Bekanntlich spielt bei allen calorimetrischen Untersuchungen die Ermittlung des dampfförmig abgegebenen Wassers eine große Rolle, weil sich die Gesamtwärmeabgabe des untersuchten Individuums als die Summe aus dem Wärmezuwachs des Calorimeters und der Verdampfungswärme des ausgeschiedenen Wasserdampfes ergibt. Wir finden daher die ersten auf direkte Weise ermittelten Zahlen für die extrarenale Wasserausscheidung des Menschen in den großen Stoffwechselexperimenten aus dem zweiten Drittel des vorigen Jahrhunderts [Pettenkofer und Voit (219)]. Seit jener Zeit sind eine große, ja wohl die überwiegende Zahl der Untersuchungen über die extrarenale Wasserausscheidung und darunter sicherlich die wichtigsten mit dieser Methode angestellt worden. Es unterliegt auch keinem Zweifel, daß kaum eine geeignetere Methode gefunden werden kann, um die gesamte Wasserausscheidung durch Haut und Atmung auf einwandfreie Weise zu ermitteln.

Man nimmt gewöhnlich an, daß die Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung in den großen Respirationskammern eine einfache Sache sei und stets zuverlässig vorgenommen werden könne. Das ist jedoch ein großer Irrtum. Ja man kann sogar sagen, daß die genaue Bestimmung des Wassers weit schwieriger ist als die exakte Ermittlung der beiden anderen Komponenten des Gaswechsels, des Sauerstoffs und der Kohlensäure. Der erste Hinweis hierauf stammt von Stohmann (209). Man braucht nur die Arbeiten von Sondén und Tigerstedt (301) und später von Atwater, Benedict und Mitarbeitern [z. B. (8, 9, 15, 38, 48, 49)] zu lesen, um die Schwierigkeiten ganz zu ermessen. Sondén und Tigerstedt fanden die Fehlerquellen der Wasserbestimmung so groß, daß sie schließlich auf die Verwertung ihrer Zahlen ganz verzichteten [s. dazu Rubner (246) S. 17]. Benedict (49) gelang es erst nach Überwindung erheblicher Hindernisse, auch bei stärkerer Wasserabgabe zuverlässige Werte zu erhalten, und er sah sich gezwungen, einen nicht unerheblichen Teil der Resultate aus seinen früheren Untersuchungen in Zweifel zu ziehen.

Es handelt sich vor allem um zwei Fehlerquellen. Erstens kommt für den Wassergehalt der Ausstromluft nicht nur der untersuchte Organismus als bestimmender Faktor in Betracht. Denn auch alle außer ihm in der Kammer befindlichen hygroskopischen Gegenstände, z. B. alle Holzteile, Bett, Kleider usw. können Wasser abgeben oder zurückhalten. Es hängt dies im wesentlichen von den Schwankungen der relativen Feuchtigkeit der Kammerluft ab.

Als zweite Fehlerquelle ist die Kondensation dampfförmig abgegebenen Wassers an den kühleren Teilen des Apparates anzusehen. Dadurch wird zwar der Wert für die Gesamtwärmeabgabe nicht beeinträchtigt, weil die bei der Kondensation des Wassers freiwerdende Wärme in den auf Strahlung und Leitung entfallenden Betrag eingeht, wohl aber die Relation Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung zu Gesamtwärmeabgabe gefälscht und für die extrarenale Wasserausscheidung eine zu kleine Zahl erhalten (Benedict und Carpenter (49)).

Es ist also notwendig, auf diese beiden Fehlerquellen stets zu achten. Dazu sind genaue Wägungen nicht nur der Kleider usw., sondern des ganzen Apparates

notwendig, die natürlich sehr diffizil sind. Wird dies nicht berücksichtigt, so können sich ganz beträchtliche Fehler einschleichen. So fand z. B. Staehelin (307) in fünf 12stündigen Versuchen in der abströmenden Luft 254—289 g Wasser. Die Wägung von Bett und Hemd ergab jedoch, daß in ihnen 36—201 g Wasser, d. h. bis 40% des gesamten extrarenal abgegebenen Wassers zurückgehalten worden waren. Dabei sind die übrigen hygrokopischen wasserbindenden Teile der Kammer noch nicht berücksichtigt worden. Soderstrom und Du Bois (300) prüften das sehr exakt arbeitende Sage-Calorimeter in Testversuchen und fanden, daß erstaunliche Mengen von Wasser von den Gegenständen in der Kammer abgegeben oder gebunden wurden. In einzelnen Versuchen fielen die erhaltenen Werte bis 26% zu hoch aus. Soderstrom und Du Bois stellen abschließend fest, daß man auch bei günstigsten Bedingungen und aufmerksamer Beachtung aller Fehlerquellen, vor allem bei Einhaltung konstanter relativer Feuchtigkeit der Ventilationsluft, mit $\mp 2,5\%$, und unter ungünstigen Verhältnissen, z. B. beim Aufstellen eines Bettes, mit noch größerer Fehlerbreite rechnen muß. Diese Feststellung von Forschern, die wohl sicherlich mit den zuverlässigsten Apparaten arbeiten, über die man heute verfügt, zeigt zur Genüge, daß auch in den großen Respirationskammern die unvermeidbaren Fehlerquellen bei der Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung von einer Größenordnung sind, die wohl berücksichtigt werden muß. Können doch bei einer Fehlerbreite von $\mp 10\%$, die sie für die ungünstigeren Bedingungen ansetzen, Versuchs-differenzen bis 20% in die Fehlergrenzen der Methode fallen. Außerdem ist klar, daß die erhaltenen Zahlen mit umso größeren Fehlern belastet sind, je ungünstiger das Verhältnis zwischen gesuchtem Wert und absoluter Fehlergröße ist, d. h. also im allgemeinen, je kürzer die Versuchsdauer ist.

Es ist also erforderlich, auch bei den Resultaten der Respirationskammeruntersuchungen die geschilderten Fehlerquellen in Betracht zu ziehen und dort, wo die mitgeteilte Versuchsanordnung ihre gehörige Berücksichtigung nicht erkennen läßt, mit beträchtlichen Fehlermöglichkeiten zu rechnen.

Die direkte Bestimmung von Teilen der extrarenalen Wasserausscheidung.

Die kritische Besprechung dieser Methoden hat zunächst auf einen Punkt aufmerksam zu machen, der für ihre Beurteilung von großer Wichtigkeit ist. Alle Apparate zur direkten gesonderten Bestimmung, sei es des mit der Atmung, sei es des von der Haut abgegebenen Wassers, erlauben nur Versuche von beschränkter Zeitdauer. Die Höchstdauer schwankt bei den einzelnen Anordnungen. Sie beträgt bei dem großen Schwenkenbecherschen Kasten (274) bis zu mehreren Stunden, während sie bei den Apparaten zur Bestimmung des Atmungswassers in der Regel viel kürzer gehalten werden muß. Diese zeitliche Begrenzung der Leistungsfähigkeit drückt den mit solchen Apparaten erzielten Resultaten den Stempel auf. Es trifft nämlich keineswegs zu, daß man durch Untersuchung der extrarenalen Wasserausscheidung einer begrenzten Zeit eine richtige Vorstellung von der Gesamtausscheidung erhalten kann. Voraussetzungslose Geltung hat der kurzfristig gewonnene Wert nur für die untersuchte Periode. Die extrarenale Wasserausscheidung ist eine äußerst labile Funktion. Sie macht im Laufe eines Tages unter dem Einfluß innerer und äußerer Faktoren sehr erhebliche Größenschwankungen durch, und die einzelnen Stundenwerte können voneinander um das Vielfache des kleinsten Wertes

differieren. Über die Größe dieser Schwankungen erhält man aus den Ruheversuchen in den großen Respirationsapparaten nur ganz unzureichende Vorstellungen. Die Untersuchung eines freilebenden Individuums ergibt weit größere Differenzen. Ein durch Multiplikation gewonnener Tageswert kann nicht die Geltung einer tatsächlichen Beobachtung beanspruchen. Er ist eine theoretisch errechnete Zahl und zwar errechnet auf Grund einer Voraussetzung, die nur selten zutreffen wird. Die kritische Beurteilung wird immer als erstes die Reduktion solcher Angaben auf die eigentlichen Beobachtungszahlen vorzunehmen haben und diese den entsprechenden Zeiten zuordnen müssen. Erst damit und unter der Voraussetzung, daß man die Genese der erhaltenen Zahlen stets vor Augen hat, gewinnt man die richtige Basis für die Bewertung der von den Autoren vorgelegten Folgerungen. Es gibt kaum eine andere Stelle in dem Methodengebiet der extrarenalen Wasserausscheidung, an der mehr gesündigt wurde als an dieser. Wer würde auf Grund einer kurzfristigen Gaswechseluntersuchung wagen, über die Größe der Tagesenergieproduktion etwas auszusagen, wer auf Grund der Urinmenge einer Tagesstunde sich ein Urteil über die 24stündige Urinmenge bilden wollen? Bei den Untersuchungen der extrarenalen Wasserausscheidung ist dies jedoch gang und gäbe gewesen und hat zweifellos sehr wesentlich dazu beigetragen, wichtige Gesetzmäßigkeiten zu verdecken. Das bedeutet natürlich nicht, daß kurzfristige Untersuchungen unter allen Umständen wertlos sein müssen. Aus diesen Bemerkungen ist vielmehr nur die Erkenntnis abzuleiten, daß allen kurzfristigen Bestimmungen nur ein genau bestimmter, von Zeitdauer und Versuchsbedingungen abhängiger Geltungsbereich zukommt. Wird diese Grenze bei der Formulierung der Ergebnisse beachtet, so ist selbstverständlich von dieser Seite aus kein Einwand zu erheben. Man muß sich allerdings darüber klar sein, daß die strenge Anlegung dieses Maßstabes viele Arbeiten der Literatur auf einen kleineren oder anderen Wert zurückführen wird, als man bisher annahm, und manche Probleme wieder als ungelöst erkennen lassen wird, über die man schon gesicherte Kenntnisse zu besitzen glaubte. Es ist selbstverständlich kaum möglich und auch nicht nötig, die Bedingungen genauer zu umschreiben, unter denen kurzfristige Bestimmungen erlaubt sind. Jeder weiß, wann man eine kurzfristige Grundumsatzbestimmung vornehmen, was man aus ihr schließen oder mit ihr vergleichen darf, und wann man ein längeres und sei es 24stündiges Stoffwechselexperiment nicht entbehren kann. Keiner zweifelt daran, daß man zur Beurteilung der Harnausscheidung in vielen Fällen unbedingt auf die Kenntnis der Tagesmenge angewiesen ist und daß man aus kurzfristigen Untersuchungen nur unter bestimmten Bedingungen und nur begrenzte Schlüsse ziehen darf. Mit der Untersuchung der extrarenalen Wasserausscheidung steht es nicht anders. Wenn man den morgendlichen Nüchternruhowert bestimmt, kennt man eben nur ihn und kann ihn mit anderen auf die gleiche Art gewonnenen Zahlen vergleichen. Man weiß aber unter keinen Umständen, wie groß der Tageswert des betreffenden Individuums ist. Die Geschichte der Forschung auf dem Gebiet der extrarenalen Wasserausscheidung zeigt, daß diese Überlegungen, so einfach und selbstverständlich sie scheinen, sich auch heute noch nicht so durchgesetzt haben, daß ihre betonte Hervorhebung überflüssig wäre [Heller (118)].

Es ist klar, daß diese Darlegungen im Grunde für alle Untersuchungen der extrarenalen Wasserausscheidung gelten, mögen sie mit der direkten oder der

indirekten Methode angestellt worden sein und die Bestimmung der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung oder nur einzelner Anteile bezweckt haben. Was dieses anbelangt, hätte das Gesagte also auch diesem ganzen Kapitel einschließlich dem Abschnitt über die Respirationskammer vorangestellt werden können. Dennoch hat es seinen richtigen Platz hier, weil die Einwände und Einschränkungen, die eine kurz bemessene Versuchsdauer den ermittelten Werten anheftet, vor allem bei den Methoden vorgebracht werden müssen, die prinzipiell auf eine kurze Versuchsdauer zugeschnitten sind und sie aus in ihnen selbst gelegenen, eben methodischen Gründen nicht überschreiten können, während die Kritik dort, wo der Untersucher trotz einer für lange Versuchsdauer geeigneten Apparatur oder Methode sich mit einem kurzfristigen Versuch begnügt, zwar nicht weniger dringend ist, aber doch nur eine vom Untersucher abhängige Entscheidung trifft und nicht den Kern der Methode.

Die direkte Bestimmung des von der Haut abgegebenen Wassers. Wir sehen hier ab von dem Verfahren, das nach Berechnung des mit der Atmung ausgeschiedenen Wassers [Zuntz, Loewy usw. (357)], das Hautwasser durch Subtraktion dieser Größe von dem gesamten durch Haut und Atmung in die Respirationskammer abgegebenen Wasser ermittelt [Benedict (37, 39)]. Denn die Zuverlässigkeit der so erhaltenen Werte hängt abgesehen von der Genauigkeit der Gesamtbestimmung nur von der Berechnung des Atmungswassers ab, worüber weiter unten einiges gesagt werden wird.

Ganz zu verwerfen ist die Methode, bei der der ganze Körper in einen luft- und wasserdichten, nicht ventilierten Sack eingeschlossen und das aufgefangene Perspirat durch Wägung ermittelt wird. Die Atmung erfolgt dabei durch eine besondere Kommunikation nach außen [Séguin (288)]. Denn dadurch wird der Körper unter die gänzlich unphysiologische Bedingung einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre gebracht. Die so erhaltenen Resultate sind nicht zu verwerten.

Abgesehen von diesen Methoden sind für die direkte Bestimmung des Hautwassers im Laufe der Zeit zwei Arten von Apparaten verwendet worden.

Bei der einen [Wolpert (347), Loewy (159)] befindet sich die untersuchte Person in einem ventilierten Kasten, entsprechend einer vereinfachten Respirationskammer, und atmet durch ein Schlauchsystem nach außen, so daß die Produkte der Atmung an den Veränderungen der Kammerluft nicht mehr beteiligt sind. Die Beurteilung dieser Anordnung wird sich auf die oben bei den großen Respirationskammern angegebenen Gesichtspunkte stützen. Darüber braucht hier Näheres nicht mehr ausgeführt zu werden. Die Genauigkeit der Bestimmung wird davon abhängen, bis zu welchem Grade der Einfluß der Kammer und der in ihr enthaltenen Gegenstände auf den Wassergehalt der Kammerluft unmöglich gemacht oder quantitativ erfaßt werden und die Kondensation von Wasserdämpfen ausgeschlossen werden kann.

Bei der zweiten Gruppe von Apparaten, zu der als wichtigster und am häufigsten verwendeter der durch Schwenkenbecher (274) in Anlehnung an Schierbeck (265) und Nuttal (212) konstruierte Kasten gehört, befindet sich der Kopf der Versuchsperson außerhalb des Apparates. Hier kommt also zu den oben erwähnten, dem Kasten als Respirationskammer anhaftenden Fehlermöglichkeiten eine neue Fehlerquelle hinzu, die Nichtberücksichtigung des von der Haut des Kopfes abgegebenen Wassers. Man weiß, daß die einzelnen Hautbezirke c. p. verschiedene Wassermengen abgeben. Die Haut des Gesichtes

gehört zu den Partien mit besonders hoher Abgabe. Umso stärker muß bei der Beurteilung dieser Apparate die Vernachlässigung dieses wichtigen Hautgebietes ins Gewicht fallen. Es existiert keine Formel, die aus der Wasserabgabe der übrigen Haut das von der Kopfhaut abgegebene Wasser zuverlässig berechnen läßt.

Die Wasserbestimmung selbst erfolgt nach Schwenkenbechers Angaben exakt und zuverlässig. Nur Benedict (58) hat kürzlich gegen die Methode Bedenken geäußert und die Differenzen, die zwischen den früher von Schwenkenbecher und seinen Schülern gefundenen Zahlen und den Resultaten seiner eigenen neuesten Untersuchungen bestehen, vor allem auf die Unzuverlässigkeit der Haarhygrometer zurückgeführt.

Die direkte Bestimmung des mit der Atmung abgegebenen Wassers. Wir begegnen dabei einer Versuchsanordnung, die die gleichen Fehlerquellen wie der eben beschriebene Schwenkenbechersche Kasten in umgekehrter Richtung aufweist. Rubner (241) benutzte einen kleinen über den Kopf gestülpten, ventilierten Kasten, bei dem also neben dem in der Ausatemungsluft auch das durch die Kopfhaut abgegebene Wasser bestimmt wird. Es bedarf keiner weiteren Bemerkung, um die Ungenauigkeit eines solchen Verfahrens zu kennzeichnen.

Die anderen Autoren vermieden diese Fehlerquelle, indem sie durch Mund oder Nasenstücke in Systeme mit wasserabsorbierenden Substanzen atmen ließen [als erster Smith (298)]. Soweit dabei nicht Kreislaufsysteme [Siebeck und Borkowski (293), Benedict und Benedict (58)] benutzt wurden, ist die Hauptfehlerquelle in dem durch unphysiologische Druckverhältnisse künstlich veränderten Atmungstyp gelegen. Denn die absolute Menge des mit der Atmung abgegebenen Wassers hängt in der Hauptsache von der Atmungsgröße ab. Doch kann auf diese Dinge hier nicht näher eingegangen werden. Über die Notwendigkeit normaler Druckverhältnisse in den Atmungsapparaten siehe Knipping und Kowitz (138).

Dagegen bedarf noch ein Umstand einer kurzen Erwähnung. Wenn das System so eingerichtet ist, daß die Luft vor der Einatmung völlig getrocknet wird [Benedict und Benedict (58)], erhält man, verglichen mit normalen Bedingungen und im Verhältnis zur Hautausscheidung, zu hohe Werte, da die Ausatemungsluft für ihre Temperatur stets auf fast volle Sättigung gebracht wird.

Alles was oben über die Nachteile einer kurzen Versuchszeit gesagt wurde, gilt mit besonderem Nachdruck für die direkte Bestimmung des Atmungswassers. Denn hier sind die Versuchszeiten naturgemäß besonders kurz, rechnen oft nur nach Viertelstunden. Man muß sich darüber klar sein, daß letzten Endes alle unsere Vorstellungen über die Größe der 24stündigen Atmungswasserausscheidung bis jetzt nicht durch eine direkte Bestimmung gestützt sind, sondern nur auf Annahmen beruhen, deren tatsächliche Grundlage sehr kurzfristige Versuche sind. Angesichts der Tatsache, daß heute eine, wenn auch begrenzte, aktive Regulierung des Atmungswassers für den Gesunden und für den Kranken sichergestellt ist [Galeotti und Mitarbeiter (98—102), Azzi (17—27), Viale (330—331), Siebeck und Borkowski (293)], muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß insbesondere unter pathologischen Verhältnissen weit bedeutendere Schwankungen des Tageswertes vorkommen, als wir heutzutage wissen. Ob kurzfristige Versuche, die für Kranke auch nur spärlich vorliegen [Siebeck und Borkowski (293), Hecht (112)], häufig wiederholt, diese Lücke ausfüllen können, erscheint fraglich. Umso bedauerlicher ist es, daß bis heute noch keine direkte langdauernde gesonderte Bestimmung des Atmungswassers möglich ist.

An dieser Stelle mag noch kurz auf die Berechnung der Atmungswasserausscheidung eingegangen werden, wie sie von Zuntz und Mitarbeitern (357, 356) angegeben worden ist, obwohl sie so, wie sie oft gehandhabt wurde, [z. B. Durig, Neuberg und Zuntz (85)] kaum noch unter die direkten Methoden gezählt werden darf.

Sie beruht darauf, daß man bei Kenntnis der Gesamtventilationsgröße, des Wassergehaltes der eingeatmeten und der ausgeatmeten Luft, die mit der Atmung abgegebene Wassermenge einfach berechnen kann. Da der Wassergehalt eines Luftvolumens aus seiner Temperatur und relativen Feuchtigkeit berechnet wird, braucht man insgesamt folgende Daten für die Ermittlung des gesamten mit der Atmung ausgeschiedenen Wassers: Gesamtventilationsgröße, Temperatur und relative Feuchtigkeit der Ein- und Ausatemluft. Die Genauigkeit und Zuverlässigkeit des erhaltenen Wertes wird von der Sicherheit abhängen, mit der diese Faktoren für die Versuchszeit angegeben werden können. Man hat die einzelnen in der Literatur vorhandenen Angaben also unter diesen Gesichtspunkten zu prüfen. Ein allgemeines Urteil über die Fehlergröße der Methode abzugeben, ist nicht möglich. Doch sei darauf hingewiesen, daß fast nie alle Faktoren aus direkten Bestimmungen bekannt waren, sondern daß einzelne oder mehrere auf Grund von mehr oder minder gut gestützten Annahmen geschätzt wurden, z. B. die Ventilationsgröße aus dem Sauerstoffverbrauch usw. Dabei sind sicher recht erhebliche Fehler unterlaufen. So trifft z. B. die Annahme von Zuntz usw. (357), daß die Ventilationsgröße pro ccm verbrauchten Sauerstoffs konstant 21 ccm beträgt, nicht zu. Benedict, der in früheren Arbeiten (37) diese Zahl den Berechnungen zugrunde gelegt hatte, fand später, daß sie zwischen 22,6 und 34,0 schwankte [(39) Tabelle 55, S. 375]. Vor allem hat man früher die Temperatur der ausgeatmeten Luft zu hoch angesetzt [s. Galeotti (98, 99), Loewy und Gerhartz (165, 166), Durig, Neuberg und Zuntz (85), Liljestrang und Sahlstedt (157)]. Da man heute weiß, daß sie zwar im allgemeinen um mehrere Grad niedriger ist als 37°, aber andererseits sicher recht erhebliche Schwankungen aufweist, so geht schon daraus hervor, daß eine Gewähr für genaue Werte bei dieser Methode heutzutage kaum besteht, daß sie mehr eine Schätzung bedeutet, die wohl bei vergleichenden Untersuchungen am Normalen unter genau bekannten Bedingungen Anwendung finden kann [Benedict (39)], kaum jedoch beim Kranken, bei dem wir über die obigen Faktoren im Einzelfall meist nur sehr ungenau orientiert sind.

Die direkte Bestimmung des von kleineren Hautbezirken abgegebenen Wassers. Die Wasserausscheidung der Haut eines Gliedes wird durch Einschluß desselben in einen entsprechend großen Kasten oder Sack bewerkstelligt, der bei den modernen Anordnungen ventiliert wird [Cruikshank (78), Abernethy (1), Reinhard (225), Röhrig (233, 234), Erismann (91), Janssen (130), Peiper (217, 218), Cramer (77), Kalmann (132), Loewy und Wechselmann (164), Loewy (159), Alchieri (2)].

Die Bestimmung der Wasserabgabe von kleineren Flächen erfolgt durch kleine luftdicht aufgesetzte Kästchen oder Zylinder, von denen im Laufe der Jahre eine ganze Anzahl verschiedener Typen konstruiert worden ist [Weyrich (338), Wassilewsky (134), Ssoldoff (304), Arnheim (4), Weber (336), Peiper (217, 218), Sauer (260), Bodländer (63), Ssokolow (303), Waller (334), Reiß (226), Barratt (32—34), Sagalov (257), Tedesco (315), Galeotti und Macri (101), Viale (327—329), d'Alise und Mattioli (3), Mc Clure and Sauer (175), Musumeci und Di Macco (203), Macco (168), Borrino (64), Muggia (202), Flarer (94), Cassano (72), Berliner und Arendt (60), Moog (191, 192), Ikeuchi und Kuno (127)].

Alle diese Apparate werden nur zu mehr oder weniger kurzen Versuchen verwendet. Die größeren Kästen für Arm oder Bein erlauben Versuche bis zu mehreren Stunden, bei den kleineren Kästchen werden Versuchszeiten von einer Viertelstunde kaum überschritten.

Es ergibt sich daraus, daß alle Bemerkungen, die sich auf die Nachteile einer kurzen Versuchszeit beziehen, auch hier gelten, und es ist klar, daß vor allem die Minutenversuche der kleinen Apparate schweren Bedenken unterliegen.

Bei allen diesen Apparaten, die nur Teile der Hautoberfläche untersuchen, ist jedoch noch eine andere Erwägung vorzubringen. Es ist seit langem und gerade durch die Versuche mit diesen Apparaten bekannt, daß die einzelnen Bezirke sich in sehr verschiedenem Grade an der Gesamthautwasserabgabe beteiligen [z. B. Loewy (159), Galeotti und Macri (101), Ikeuchi und Kuno (127)]. Stirn, Arm, Bein, Rumpf sind bezüglich der Wasserabgabe von ganz verschiedener Wertigkeit. Obwohl man im allgemeinen eine Ordnung der einzelnen Bezirke nach der Größe ihrer Wasserdampf-abgabe pro Flächeneinheit vornehmen kann, so gibt es doch keine Formel, die nach Bestimmung der Wasserabgabe eines Bezirkes die Abgaben der anderen quantitativ schätzen ließe [Loewy (159)].

Daraus ergibt sich zunächst, daß alle Berechnungen der Gesamthautwasserabgabe, die auf der Bestimmung an einer kleinen Fläche beruhen, willkürlich sind und angesichts der Summierung der Fehlermöglichkeiten, die allein aus der auferlegten Beschränkung an Zeit und Fläche resultieren, nur mit größter Kritik verwertet werden dürfen. Bedenkt man ferner, daß die Wasserabgabe des gleichen Hautbezirkes variieren kann ohne Veränderung der Gesamtwasserabgabe, so erkennt man, wie begrenzt das Anwendungsgebiet dieser Untersuchungsmethoden sein muß. Ja es ist sogar fraglich, ob ihnen das Anwendungsgebiet, das man ihnen nach Berücksichtigung dieser Bedenken noch zugestehen möchte, nämlich die vergleichende Untersuchung derselben Hautstelle unter der Einwirkung verschiedener, lokaler, von außen herangetragenener Bedingungen, unbestritten bleiben darf. Die extrarenale Wasserausscheidung stellt in ihrer Gesamtgröße eine einheitliche, zentral regulierte Funktion dar, und es könnte kaum unberechtigt erscheinen, das Unternehmen, ihre Gesetze an begrenzten Hautflächen und durch lokale Einwirkungen zu studieren, mit dem Versuch zu vergleichen, die Gesetze der Wärmeproduktion bzw. -abgabe durch Untersuchung und Beeinflussung begrenzter Hautgebiete in Erfahrung zu bringen.

Nach alledem ist es nicht wichtig, die einzelnen Methoden einer besonderen Kritik zu unterziehen. Die Unzulänglichkeit der von Weyrich verwandten Anordnung, die ohne Ventilation die Zunahme der Wasserdampfspannung maß, ist allgemein anerkannt. Sein Prinzip fand nur wenige Nachahmer. Die anderen Apparate unterliegen keinen Bedenken dieser Art. Auf die besonderen Umstände, die die erhaltenen Resultate beeinflussen können, z. B. die Ventilationsgröße der ventilierten Apparate [Peiper (217)] usw., hier einzugehen, liegt nicht im Plan dieses Aufsatzes, dem es nur auf die Klarstellung der für die kritische Beurteilung wesentlichen Gesichtspunkte ankommt.

Die indirekte Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung.

Die indirekte Bestimmung der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung.

Das Prinzip besteht bekanntlich darin, daß man unter Berücksichtigung einer etwa erfolgten Körpergewichtsänderung die extrarenale Wasserausscheidung gleich der Differenz zwischen dem Gewicht sämtlicher wägbaren Einnahmen

und dem Gewicht sämtlicher wägbaren Ausgaben setzt [Näheres s. Loewy (160), Baumgärtner (35), Isenschmid (128), Jean Meyer (182), Heller (118)].

Insofern man berechtigt ist, die selbstverständliche Voraussetzung, daß tatsächlich alle wägbaren Einnahmen und Ausgaben von der Untersuchung erfaßt werden, als zutreffend anzusehen, hängt die Zuverlässigkeit des berechneten Wertes also von der Genauigkeit ab, mit der die erforderlichen Wägungen vorgenommen werden können. Da die Einnahmen und Ausgaben schon mit einfachen Wagen sehr genau bestimmt werden können, liegt die Hauptschwierigkeit in der genauen Ermittlung des Körpergewichts. Die Fehlerbreite des erhaltenen Wertes wird gewöhnlich zum größten Teil durch die Ungenauigkeit der Körperwägung bedingt.

Dieser zentrale Punkt der indirekten Methode wird am häufigsten verkannt, und so kommt es, daß sich nicht selten Zahlen für die durch Wägung ermittelte extrarenale Wasserausscheidung angeben finden, die ganz in die Fehlerbreite der Methode fallen. Heller und Natanson haben dies kürzlich an einem Beispiel näher auseinandergesetzt, aber es ließen sich noch manche andere Fälle, vor allem aus der klinischen Literatur, anführen.

Dieser Fehler wird durch die einfache Überlegung vermieden, daß die Fehlerbreite einer Wägung gleich der Hälfte des kleinsten Wertes ist, den die Wage noch anzeigt. Er beträgt z. B. bei den gewöhnlich verwendeten, auf 100 g genauen Körperwagen ∓ 50 g. Da für die Ermittlung der extrarenalen Wasserausscheidung einer bestimmten Periode zwei Wägungen notwendig sind, beträgt die Fehlerbreite des erhaltenen Resultats das Doppelte, also in diesem Fall ∓ 100 g. Das bedeutet weiter, daß Differenzen zwischen zwei Werten, die innerhalb des vierfachen möglichen Wägefehlers liegen, als in die Fehlerbreite der Methode fallend angesehen werden müssen. D. h. bei Benutzung einer auf 100 g genauen Körperwage müssen allein auf Grund der Fehlermöglichkeit der Körperwägung und abgesehen von anderen Fehlermöglichkeiten, Unterschiede von 0—200 g zwischen zwei Ergebnissen unberücksichtigt bleiben.

Da die durch die Wage verursachte Fehlermöglichkeit eine konstante absolute Größe ist, wird das Anwendungsgebiet der Methode und der Aussagebereich der mit ihr gefundenen Resultate von einem möglichst günstigen Verhältnis zwischen der zu messenden Größe, d. i. der extrarenalen Wasserausscheidung der Untersuchungsperiode, und der Fehlermöglichkeit abhängen. Dementsprechend wird der Einfluß des Wägefehlers um so mehr zurücktreten, je länger die Versuchszeit und je größer der Ausschlag ist, auf den man ein Urteil stützt. Bei einer 24stündigen extrarenalen Wasserausscheidung von 1000 g bringt die Verwendung einer auf 100 g genauen Wage nur $\mp 10\%$ Fehlermöglichkeit mit sich, bei einer kürzeren Versuchsdauer und einer extrarenalen Ausscheidung von etwa 150 g jedoch schon $\mp 66\%$. Steht eine sehr empfindliche Wage zur Verfügung, z. B. eine Sauter-Wage¹ mit einer Tragfähigkeit von 150 kg und einer Empfindlichkeit von 0,1 g, so wird die Genauigkeit des erhaltenen Wertes auch bei sehr kurzfristigen Versuchen durch den Fehler der Körperwägung nicht mehr wesentlich berührt.

In den erörterten Verhältnissen liegt die einzige wichtige Einschränkung begründet, die dem indirekt-rechnerischen Verfahren zur Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung von seiten der praktisch-technischen Durchführung anhaftet. Bei Beachtung der gegebenen Regeln läßt sich die jeweils vorhandene Fehlermöglichkeit zahlenmäßig angeben und bei der Auswertung

¹ August Sauter, Ebingen (Württemberg).

der Resultate berücksichtigen. Damit sind jedoch nicht alle Fehlermöglichkeiten erschöpft. Vielmehr läßt die Analyse der Grundlagen des indirekten Verfahrens noch einen anderen wichtigen Punkt erkennen. Durch die indirekt-rechnerische Methode wird an sich nur der „Gewichtsverlust“ bestimmt, und es entsteht die Frage, wie weit dieser — mit einer bestimmten, oben näher besprochenen Genauigkeit ermittelte — Gewichtsverlust dem entspricht, was wir als extrarenale Wasserausscheidung bezeichnet haben und worauf es uns auch bei der Bestimmung des Gewichtsverlustes in der Hauptsache ankommt. Gewiß fällt theoretisch diese Frage fort, wenn man sich damit begnügt, den ermittelten „Gewichtsverlust“ der Diskussion der Resultate zugrunde zu legen und Aussagen nur über ihn zu machen. Das darf jedoch nicht darüber täuschen, daß uns als funktionell wichtiger und einzig in Betracht kommender Bestandteil der Größe „Gewichtsverlust“ nur das Wasser interessiert.

Unter der Voraussetzung, daß sich der Gaswechsel nur an den drei Stoffen Kohlensäure, Sauerstoff und Wasser abspielt, und dabei nur Sauerstoff aufgenommen und Kohlensäure und Wasser ausgeschieden werden, ist der Gewichtsverlust exakt zu definieren als die Gewichtssumme der durch Haut und Respirationswege abgegebenen Kohlensäure- und Wassermengen minus aufgenommenem Sauerstoff. Die Möglichkeit, den ermittelten Gewichtsverlust gleich der extrarenalen Wasserausscheidung zu setzen, ist daher durchaus an die Beantwortung der Frage gebunden, wie sich die Gewichte des aufgenommenen Sauerstoffs und der ausgeschiedenen Kohlensäure zueinander verhalten, ob sie einander aufheben, oder ob überhaupt bzw. im Einzelfall gesagt werden kann, von welcher Größenordnung und von welchem Vorzeichen ihre Differenz ist.

Dazu läßt sich, unter Verzicht auf Einzelheiten, die in den oben zitierten Arbeiten gefunden werden können, folgendes feststellen.

Das Verhältnis zwischen den Gewichten der ausgeschiedenen Kohlensäure und des aufgenommenen Sauerstoffs hängt ab vom respiratorischen Quotienten. Daraus folgt, daß die absolute Größe der Differenz eine Funktion des respiratorischen Quotienten und des Gesamtumsatzes ist.

Innerhalb der gewöhnlichen Schwankungen des respiratorischen Quotienten zwischen 0,75 und 0,95, d. h. bei einer Nahrung, die neben den stets verbrannten etwa 15% Eiweiß entweder fast nur aus Fett oder fast nur aus Kohlenhydrat besteht, übertrifft das Gewicht der ausgeschiedenen Kohlensäure stets das Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffs und zwar

für 1000 Calorien um	9 g	bei einem respiratorischen Quotienten von	0,75
„ 1000	„ „ 49 g	„ „	„ „ 0,85
„ 1000	„ „ 87 g	„ „	„ „ 0,95.

Für besondere Verhältnisse, z. B. bei Umwandlung von Kohlenhydrat in Fett (R. Q. größer als 1) oder bei Verbrennung größerer Mengen Alkohol (R. Q. kleiner als 0,7), würden sich die Zahlen entsprechend ändern. Doch ist es nicht nötig, hier näher darauf einzugehen.

Bei einem Umsatz von 2000 Calorien liegt mithin der Wert der Differenz Kohlensäure minus Sauerstoff unter Berücksichtigung selbst extremer Schwankungen der Ernährung etwa zwischen 20 und 175 g. Man hätte also bei einem Erwachsenen in einem Fall, wo man die Nahrungszusammensetzung nicht näher kennt oder wo man mit erheblichen täglichen Änderungen ihrer Zusammensetzung rechnen muß, von dem „Gewichtsverlust“ 100 g abzuziehen, um die absolute Größe der extrarenalen Wasserausscheidung — abgesehen von

anderen, besonders zu berücksichtigenden Fehlermöglichkeiten — mit ∓ 75 g Genauigkeit zu erhalten. Kann man jedoch davon ausgehen, daß die Zusammensetzung und Menge der Nahrung sich im Laufe der Untersuchungsperiode nicht wesentlich ändern, so bleibt diese Korrektur nur für die Ermittlung der absoluten Größe der extrarenalen Wasserausscheidung notwendig und erübrigt sich oder reduziert sich ganz erheblich, wenn es auf die Bewertung etwa beobachteter Schwankungen ankommt, da diese von der unter diesen Umständen als fast gleichbleibend anzusehenden Größe Kohlensäure minus Sauerstoff nicht mehr beeinflußt werden und mit Recht ausschließlich auf Änderungen der Wasserausscheidung durch Haut und Atmung bezogen werden können.

Benedict und Benedict (58) geben auf Grund direkter — kurzfristiger — Bestimmung aller in Betracht kommenden Komponenten den Wert Kohlensäure minus Sauerstoff gleich durchschnittlich $12,5\%$ des Gewichtsverlustes an. Das entspricht also bei einem durchschnittlichen täglichen Gewichtsverlust von 1000 g mittleren Verhältnissen des Umsatzes und der Ernährung. Doch geht aus dem Dargelegten zur Genüge hervor, daß man den Wert von $12\frac{1}{2}\%$ nicht für eine allemal zutreffende starre Größe halten darf.

Einige neuere Arbeiten scheinen einen Hinweis darauf zu enthalten, daß die erörterten Probleme mit der Darstellung, die sie eben gefunden haben, nicht erschöpft sind. Silva-Mello (296, 297) und Zak (353, 354) teilen mit, daß sie bei Patienten mit Störungen des Wasserhaushalts (Nephrose, Myxödem, kardiale Ödeme) negative Zahlen für den Gewichtsverlust, eine „negative Perspiratio insensibilis“ (Zak), erhalten haben. Zak schließt daraus, daß entgegen unseren bisherigen Ansichten Wasser unter Umständen in erheblichem Grade, bis täglich 900 g (und eventuell mehr) durch Haut und Lungen und zwar, wie er glaubt, hauptsächlich durch die Lungen aufgenommen werden kann. Silva - Mello folgert aus seinen Beobachtungen eine in größtem Maßstabe vor sich gehende Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat. Beide Ansichten sind, wie hier nicht näher gezeigt werden kann, unhaltbar. Eine sichere Erklärung für die auffälligen Resultate kann nicht gegeben werden, doch kann man vermuten, daß Inkorrektheiten seitens der Patienten im Spiele sind [Heller (119)].

Überhaupt mag an dieser Stelle betont werden, daß trotz der prinzipiellen Einfachheit der indirekten Methode hinsichtlich Apparatur und theoretischer Begründung die praktische Durchführung am Patienten große Sorgfalt und eine scharfe Überwachung erfordert. Diese praktischen Schwierigkeiten erscheinen manchen Autoren so groß, daß sie glauben, nur bei einfachen Diätregimen, z. B. reiner Milchdiät, die indirekte Methode mit genügender Genauigkeit durchführen zu können (Jean Meyer (181)]. Das ist jedoch nach meinen Erfahrungen übertrieben.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die Genauigkeit der mit dem indirekten Verfahren ermittelten Werte für die extrarenale Wasserausscheidung hauptsächlich von der Wage abhängt und daß man in allen Arbeiten, die sich dieser Methode bedienen, unbedingt eine Angabe über die verwendete Körperwage verlangen muß. Man kann ferner feststellen, daß sie bei Benutzung empfindlicher Wagen — und bei der nötigen Sorgfalt — sehr genau arbeitet und daß ihre — entsprechend korrigierten — Resultate den Ergebnissen der besten direkten Methoden, vor allem bei vergleichenden Untersuchungen der täglichen Ausscheidung, bei denen die Kenntnis des Wertes Kohlensäure minus Sauerstoff an Bedeutung zurücktritt, an Zuverlässigkeit kaum nachstehen.

Insbesondere stellt sie für die Klinik die Methode der Wahl dar. In der Klinik interessiert vor allem die tägliche Gesamtausscheidung. Die direkten

Methoden zur Bestimmung der Gesamttagesausscheidung sind so diffizil und erfordern so viel Hilfskräfte und so teure Apparaturen, daß ihre Anwendung in großem Maßstabe gar nicht in Frage kommt. Außerdem dürfte es in den meisten Fällen unmöglich sein, an Patienten langfristige direkte Versuche anzustellen, geschweige denn sie Tage und Wochen lang hintereinander durchzuführen. Über mehrere Tage und Wochen ausgedehnte Bestimmungen der täglichen extrarenalen Wasserausscheidung, wie sie das Studium vieler klinischer Fragen unbedingt erfordert, können weder durch häufig wiederholte, kurzfristige Bestimmungen der gesamten bzw. der cutanen Wasserausscheidung, noch durch Untersuchungen mit den oben erwähnten in Zeit und Fläche begrenzten Methoden ersetzt werden.

Die beklagenswerte Vernachlässigung der indirekten Methode in der modernen Klinik hat zur Folge gehabt, daß wir über kaum ein anderes Gebiet so ungenau orientiert sind, wie über die extrarenale Wasserausscheidung unter pathologischen Verhältnissen. Nur diesem Umstand ist es zuzuschreiben, daß wir zur Zeit erst über ein so ungenügendes Zahlenmaterial verfügen.

Die kritische Besprechung der Methoden läßt klar erkennen, daß nur die indirekte Methode in stande sein wird, diese Lücke auszufüllen.

Die indirekte Bestimmung des von der Haut abgegebenen Wassers.

Das Verfahren, die extrarenale Wasserausscheidung indirekt durch Ermittlung des Gewichtsverlustes zu bestimmen, läßt sich nicht nur zur Ermittlung der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung verwenden. Benedict (58) hat, einer Anregung Lombards (167) folgend, auch die Hautwasserabgabe auf diese Weise bestimmt, indem er die Respiration für die Wägung ausschaltete. Das gelang ihm dadurch, daß das System, aus dem und in das der Untersuchte durch ein Mundstück atmete, mit dem Untersuchten zusammen gewogen wurde. Der Gewichtsverlust konnte sich dann also nur auf die Hautabgabe beziehen, die praktisch zu 100% aus Wasser besteht. Die Genauigkeit dieser Methode ist nur von der Empfindlichkeit der verwendeten Wage abhängig. Ihr Hauptnachteil liegt darin, daß sie vorläufig nur zu kurzfristigen Untersuchungen verwendet werden kann. Da jedoch tatsächlich die Abgabe der gesamten Haut gemessen wird, ist sie wohl das zuverlässigste Verfahren zur Bestimmung der Hautwasserabgabe, das augenblicklich existiert (s. S. 682).

Aus der vorhergehenden Darstellung dürfte zur Genüge hervorgegangen sein, daß der Raum, der den bisher behandelten Dingen zugeteilt wurde, der Wichtigkeit des Gegenstandes angemessen ist und daß die Kritik der Methoden mit Recht der Mitteilung der Ergebnisse vorangestellt wurde.

Nur wenn man sich über Fehlerbreite und grundsätzliche Leistungsfähigkeit der verwendeten Methode ganz klar ist, kann man an die Bewertung der erhobenen Befunde bzw. an die Beurteilung der mitgeteilten Resultate und der auf ihnen aufgebauten Schlußfolgerungen mit dem notwendigen Rüstzeug herangehen.

Die Quellen der extrarenalen Wasserausscheidung.

Die Quelle des von der Haut abgegebenen Wassers.

Wir wenden uns nunmehr einem Kapitel zu, das seit altersher die Forscher intensiv beschäftigt hat, nämlich der Frage, aus welchem morphologischen

Bestandteil der Haut der cutane Anteil der extrarenalen Wasserausscheidung stammt. Es ist gut, dabei zunächst von den Termini abzusehen, die besonders in den letzten Jahren die Diskussion darüber beherrscht haben, und statt der Erörterung des Problems, ob es eine „physikalische“ Hautwasserabgabe gibt oder nicht, die Frage eindeutiger dahin zu formulieren, aus welcher Quelle die Wasserabgabe der Haut erfolgt.

Als die beiden in Betracht kommenden Möglichkeiten bieten sich einerseits die Knäueldrüsen, andererseits der gesamte übrige nichtdrüsige Apparat der Haut dar, der für diese Frage als Einheit anzusehen ist. Es ist interessant, in der Geschichte dieses Problems einen merkwürdigen Kreislauf festzustellen und zu sehen, wie die theoretisch möglichen Annahmen im Wandel der Zeiten schließlich alle einmal ihre Vertreter gefunden haben.

Offenbar kann man entweder nur bzw. hauptsächlich die Knäueldrüsen für die Hautwasserabgabe in Anspruch nehmen, [Schwenkenbecher (276, 278, 281) bis vor kurzem] oder die Knäueldrüsen ganz von ihr ausschließen [Krause (142), Weyrich (338), ältere Forscher, Hypothesen aus neuester Zeit siehe unten], oder schließlich sekretorischen und nichtsekretorischen Apparat in wechselndem Umfang an ihr teilnehmen lassen.

Nachdem die Knäueldrüsen von Malpighi und Stenson [Krause (142)] entdeckt worden waren, wurden sie von diesen sofort für die Quelle des Schweißes gehalten. Haller lehnte diese Lehre ab und zwar auf Grund unzutreffender Voraussetzungen (Weyrich), und ihre Existenz geriet in Vergessenheit. Sie wurden von Purkinje und Brechet und Roussel de Vouzème von neuem entdeckt und erhielten auch von ihnen wieder die Hauptrolle bei der Perspiration zugewiesen. Diese Ansicht wurde sehr bekämpft (s. Weyrich und Krause), und es ist bemerkenswert, daß sich das Problem den Forschern jener Zeit gerade umgekehrt darstellte wie zu unserer Zeit. Fraglich waren nur Tatsache und Umfang einer durch die Knäueldrüsen bewirkten Sekretion, nicht dagegen einer durch den nichtsekretorischen Apparat der Haut erfolgenden Wasserabgabe. Krause legte in seiner interessanten und heute noch lesenswerten Arbeit die Gründe dar, die ihn bewogen, eine wesentliche Beteiligung der Knäueldrüsen bei der insensiblen Hautwasserabgabe abzulehnen. Der Nachweis der Wasserabgabe auch der toten Haut, Zählungen der gesamten vorhandenen Drüsen und darauf fußende Berechnungen über die Größenordnung des von ihnen abdunstbaren Wassers waren die Hauptstützen seiner Lehre, die in den nächsten Jahrzehnten durchaus herrschend war. Weyrich (1862) erscheint die Annahme, daß die „Spiraldrüsen“ für die Wasserabgabe der Haut von besonderer Wichtigkeit seien, so willkürlich und ihre Absurdität so evident, daß die diesen Dingen gewidmeten Seiten seines sonst sehr ruhigen Buches durch die affektbetonte Darstellung auffallen.

Nichtsdestoweniger mehrten sich in den folgenden Jahrzehnten die Stimmen, die Krauses Begründungen und Schlußfolgerungen angriffen [Reinhard (225), Röhrig (233, 234), Erismann (91)] und den Schweißdrüsen eine wichtige, ja zum Teil die wichtigste Rolle auch bei der insensiblen Perspiration — bei der sensiblen gab es keine Frage mehr — zusprachen. Ihren schärfsten Ausdruck fand diese Auffassung schließlich in der Formulierung Schwenkenbechers (276), der die Knäueldrüsen zu Trägern der gesamten, auch der unmerklichen Wasserabgabe der Haut machte und vorschlug (1908), nur noch von einer

„insensiblen Schweißabsonderung“ zu sprechen, um auch in der Terminologie die prinzipielle Identität des Vorgangs zu kennzeichnen, dessen als Schweiß und unmerkliche Ausdünstung erkennbare Verschiedenheiten nur in graduellen Differenzen begründet seien.

Es erscheint heute nicht mehr notwendig, alle Einzelheiten dieser Diskussionen vorzutragen. Auch dem, der sie nicht kennt, dürfte klar sein, daß es sich stets nur um Wahrscheinlichkeitsbeweise gehandelt hat. Denn das Experimentum crucis, das natürlich nur in einer Richtung möglich ist, nämlich in dem Nachweis der Wasserausscheidung durch eine schweißdrüsenfreie Haut, war damals noch nicht erbracht. Es wurde in der Arbeit von Loewy und Wechselmann (164) geliefert. Sie erkannten die Wichtigkeit einer auch schon früher beschriebenen [Tendlau (316), Quilford (222)] Anomalie, die unter anderem in dem Fehlen sämtlicher Schweißdrüsen bestand, für die Entscheidung dieser Frage und konnten einwandfrei feststellen, daß auch durch die Haut der von ihnen untersuchten drei Individuen, die als schweißdrüsenfrei angesehen werden konnte, Wasser in dampfförmigem Zustand abgegeben wurde. Es handelte sich um kurzfristige, auf die Untersuchung eines Beines beschränkte Experimente. Es ergab sich, daß die von diesen Personen abgegebenen Wassermengen voneinander verschieden waren und sich etwa in der gleichen Größenordnung bewegten, wie bei den untersuchten Kontrollpersonen. Loewy und Wechselmann errechneten (s. S. 685) eine maximale tägliche Hautwasserabgabe von 600 bzw. 436 g. Das bezieht sich auf den Zustand mittlerer Beanspruchung der Wärmeregulation. Dagegen blieb die Wasserabgabe erheblich hinter der der Kontrollpersonen zurück, wenn sie unter Bedingungen gebracht wurden, unter denen gewöhnlich eine stärkere wärmeregulatorische Abgabe unter Schweißausbruch erfolgt. Dann kam es bei ihnen, während die Haut trocken blieb, zu schneller Erhöhung der Körpertemperatur. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß Loewy und Wechselmann bei diesen Individuen einen Anstieg der Atmungsgröße, besonders bei erhöhter Körpertemperatur nachweisen konnten. Sie erkannten darin mit Recht einen wärmeregulatorisch bedingten Vorgang, dessen bedeutende Ausbildung bei den meisten Tieren eine völlig ausreichende Wärmeregulation bewirkt. In der Folgezeit sind solche Fälle noch mehrfach beschrieben und die Angaben von Loewy und Wechselmann im wesentlichen bestätigt worden [Richardson (228), Goeckermann (103), s. ferner Siebert (295) Literatur].

Was man aus diesen Versuchen mit Sicherheit entnehmen kann, ist jedenfalls die Tatsache, daß durch eine schweißdrüsenlose Haut Wasserabgaben von etwa der gleichen Größe erfolgen können, wie sie die sensible Perspiration beim Normalen liefert, und daß diese Angabe nach Umfang und Art offenbar genügt, um unter den gewöhnlichen Bedingungen eine normale Wärmeregulation zu gewährleisten.

Es kann nicht geleugnet werden, daß diese Tatsache mit größtem Nachdruck, ja fast beweisend, dafür spricht, daß auch beim Normalen die sensible Hautwasserabgabe, mindestens bis zu den oben berichteten Mengen, ohne Vermittlung der Schweißdrüsen erfolgt.

Vor dem Gewicht dieser Tatsache müssen die von Schwenkenbecher (278, 280, 281, 282) und seinen Mitarbeitern [Moog (188—194, 196), Moog und Buchheister (199), Eimer (88)] bis vor kurzer Zeit vorgebrachten Einwände zurücktreten.

Der Hinweis auf die krankhafte Natur der von Loewy und Wechselmann untersuchten Haut erscheint nicht ausschlaggebend. Die Kochsalzausscheidung auf die Haut, die, wie Cramer (77) behauptete und Schwenkenbecher (274) bestätigte, auch bei niedriger Umgebungstemperatur und sicher insensibler Abgabe stattfindet, wurde von Loewy und Wechselmann bei der Anwendung der Aubertschen Methode (16) in vielen Fällen vermißt. Wenn auch bei der Beobachtung mit der Jürgensenschen Methode (131) die Schweißdrüsen als kontinuierlich tätige Drüsen erscheinen, so läßt sich doch andererseits zeigen, daß die Wasserabgabe von der Haut durch Atropin nicht aufgehoben, sondern nur gehemmt wird. Sie geht weiter, obwohl die Schweißdrüsen nachweisbar ihre Tätigkeit einstellen.

Diesen Erwägungen hat sich denn auch die Schwenkenbechersche Schule nicht verschlossen. Sie hat in der letzten Zeit unter Aufgabe ihres früheren Standpunktes die Loewysche Auffassung in den wesentlichen Punkten akzeptiert.

Man kann demnach den jetzigen Stand der Frage dahin kennzeichnen, daß die Beteiligung des nichtsekretorischen Apparates an der Hautwasserabgabe wohl von allen anerkannt ist. Dagegen besteht über den Umfang, in dem er an ihr teilnimmt, noch keine Klarheit. Ob er die insensible Abgabe ganz bestreitet, oder ob auch auf die Schweißdrüsen ein mehr oder weniger großer Anteil entfällt, ist noch nicht einwandfrei entschieden.

Es soll hier kurz angemerkt werden, daß in der neuesten Zeit sogar wieder die Ansicht geäußert wurde, daß auch die Schweißproduktion, die Abgabe tropfbarer Flüssigkeit durch die Schweißporen, nicht durch echte Sekretion der Knäueldrüsen erfolgt [Schiefferdecker (264), Melcer (176), Jürgensen (131 IV. Mitteilung)]. Das ja unmittelbar nachweisbare Zutagetreten der Flüssigkeit durch die Schweißporen, die die Ausführungsgänge der Knäueldrüsen sind, wird ganz ähnlich wie von den älteren Autoren [s. Weyrich S. 38 ff., von Ziemssen (355)] darauf zurückgeführt, daß bei stärkerem Bedarf Gewebwasser durch Spalten in die Schweißgänge eintritt. Das eigentliche Sekretionsprodukt der Knäueldrüsen wären nach dieser Auffassung Fettsubstanzen, und das Auftreten von Kochsalz bei insensibler Perspiration käme ohne Mitwirkung echter Sekretion durch Eindringen von kochsalzhaltigem Gewebwasser in die Ausführungsgänge zustande. Auf die Gründe einzugehen, die für diese Ansicht angeführt werden, gehört nicht mehr zu den Aufgaben des vorliegenden Aufsatzes. Jedenfalls erscheint es nicht ausgeschlossen, daß die Ansicht der Alten auf diese Weise im Wechsel der Meinungen wieder zur Geltung kommt.

Es wurde oben schon angedeutet, daß in die Erörterung der Frage, in welchem Hautbestandteil der Ursprung der Hautwasserabgabe zu suchen sei, die Diskussion über ein anderes, an sich nicht unmittelbar damit verknüpftes Problem hineingetragen wurde. Ob die insensible Wasserabgabe durch die Haut physikalischen Gesetzen folgt oder einen vitalen, aktiv regulierten Vorgang darstellt, hat im Grunde nichts mit der Frage zu tun, ob sie durch den nichtsekretorischen Apparat der Haut besorgt wird. Denn wenn es auch richtig ist, daß die Lieferung der unmerklichen Abgabe durch die Schweißdrüsen einen aktiv regulierten Vorgang bedeuten würde, so ist doch andererseits selbst mit dem Nachweis der ausschlaggebenden Beteiligung des nichtsekretorischen Apparates nicht entschieden, daß es sich um einen „physikalischen Prozeß“ handelt. Die nicht immer genügend sorgfältige Trennung dieser ganz verschiedenen Probleme ist sicherlich zum Teil durch die Übernahme unzutreffender Termini verursacht worden. Während man in der Tat im Anfang nur die Abgabe durch den nichtsekretorischen Apparat der Haut meinen konnte, deren Existenz sowohl mit

der Annahme eines „physikalischen“ als eines aktiv regulierten Vorgangs vereinbar war, führte der Gebrauch der Bezeichnung: physikalische Abgabe dazu, ein ganz anderes Problem zu diskutieren, zu verteidigen und anzugreifen, dessen Erörterung und Entscheidung nicht von den Momenten abhing, die für die Frage nach der Quelle der unmerklichen Hautwasserabgabe vorgebracht werden konnten.

Die Vermischung dieser beiden grundsätzlich zu trennenden Probleme hat die Diskussion der letzten fünfzehn Jahre sehr belastet, und es ist daher ein großes Verdienst von Eimer (89) und Moog (195), die Dinge klargelegt zu haben. Unter Vorwegnahme eines weiter unten ausführlicher zu erörternden Resultats sei hier mitgeteilt, daß beide unter Anerkennung des nichtsekretorischen Apparates als einer wichtigen Quelle der unmerklichen Hautwasserabgabe die Ansicht vertreten und überzeugend begründen, daß auch die nichtsekretorische Abgabe einen aktiv regulierten, nach den Bedürfnissen des Körpers modifizierten Vorgang darstellt, der keineswegs mit einem physikalischen Prozeß gleichgesetzt werden kann.

Unter einem physikalischen Prozeß kann man nur einen Vorgang verstehen, der den gleichen Gesetzen folgt, wie die Wasserabgabe von einer leblosen feuchten Oberfläche. Davon kann jedoch bei der unmerklichen Wasserabgabe nicht die Rede sein. Gewiß ist letzten Endes die Trennung des Wassers von der Hautoberfläche, die Verdampfung, ein physikalischer Vorgang. Aber ebenso ist die Verdampfung des aktiv sezernierten Schweißes ein physikalischer Vorgang, ebenso die Aufsaugung oder das Abtropfen des flüssigen Schweißes oder das Herunterfallen des entleerten Harns. Das letzte Glied in der Kette der Vorgänge ist in diesem einfachen Sinne physikalisch. Aber die Menge des verdampften Wassers wird, soweit uns erkennbar ist, nicht durch einfache physikalische Gesetze bedingt. Sie ist in entscheidender Weise abhängig vom Nachschub aus dem Gewebe, und dieser Nachschub ist ein höchst verwickelter, fein regulierter, auf die Bedürfnisse des Gesamtorganismus eingestellter Vorgang, der mit gleichem Recht die Anerkennung als aktiv regulierter Prozeß verlangt wie die echten „Sekretionen“ des Körpers und durch die Bezeichnung „physikalisch“ in ein den Tatsachen nicht entsprechendes Licht gerückt wird.

Die Quelle des mit der Atmung abgegebenen Wassers.

Hier erscheint die Beantwortung der Frage sehr einfach zu sein. Der seit altersher gebrauchte Ausdruck Wasserausscheidung durch die Lungen zeigt, mit welcher Selbstverständlichkeit angenommen wurde, daß die Lungen das Organ seien, aus dem die Ausatemungsluft ihren Wasserzuwachs empfangt. Bedenkt man jedoch, daß die Inspirationsluft bis zu den Lungen einen weiten Weg durch enge und buchtenreiche Kanäle zurückzulegen hat, der sie mit einer feuchten Fläche in innige Berührung bringt und ihr dabei zweifellos Gelegenheit bietet, Wasser aufzunehmen, so ist es in der Tat sehr unwahrscheinlich, daß sie ohne Änderung ihres Wassergehaltes in die Lungen gelangt. Im Gegenteil ist die Möglichkeit, daß der Zuwachs an Wasserdampf, den die Expirationsluft aufweist, auf die Rechnung der Schleimhäute des Respirationstraktus zu setzen ist, naheliegend und einer ernsten Erwägung bedürftig.

Vereinzel, doch ohne nähere Begründung, findet man auch schon in früheren Arbeiten [Zuntz, Loewy usw. (357)] die Atemwege als Ursprung des mit der Atmung abgegebenen Wassers bezeichnet. Den experimentellen Beweis dafür haben aber erst Liljestrand und Sahlstedt (157) durch die Untersuchung der Trachealluft des Pferdes erbracht. Die vergleichende Temperaturmessung der In- und Expirationsluft mit dem trockenen und feuchten Thermometer ergab, daß das Atmungswasser nicht aus der Lunge stammt. Bereits in den oberen Luftwegen wird die Inspirationsluft erwärmt und mit Wasserdampf beinahe vollständig gesättigt. Sie durchströmt die Lunge, ohne wesentliche Änderungen in ihrem Wassergehalt zu erfahren. Bei der Expiration erleidet sie dann eine gewisse Abkühlung und wird durch Rückgabe einer entsprechenden geringen Wassermenge an die Schleimhäute etwas wasserärmer.

Man muß also feststellen, daß die Schleimhäute der Atemwege und nicht die Lungen das Organ sind, das den Wasserwechsel durch die Atmung besorgt. Diese Feststellung macht es notwendig, neugewonnene Vorstellungen über die Regulationsmöglichkeit des Atmungswassers (s. S. 683), auf die weiter unten eingegangen wird, bezüglich des Ortes der Regulierung einer Revision zu unterziehen. Wenn die Lunge an den Schwankungen des Atmungswassers praktisch unbeteiligt ist, kann man, wie Liljestrand und Sahlstedt mit Recht betonen, aus diesen natürlich keine Rückschlüsse mehr auf den Zustand oder die Eigenschaften der Lunge bzw. ihrer Gefäße ziehen [Galeotti (98, 99), Galeotti, Scaffidi und Barkan (102), Azzi (17—27), Viale (330, 331), Siebeck und Borkowski (293)].

Größe und Schwankungsbreite der extrarenalen Wasserausscheidung.

Tageswerte. Die Wassermenge, die durch Haut und Atmung den Körper verläßt, stellt einen sehr beträchtlichen Posten in der Gesamtwasserausscheidung dar. Ein bestimmtes Verhältnis zur Harnmenge anzugeben, ist nicht möglich, da beide Anteile, Harn und extrarenale Wasserausscheidung, in außerordentlich weiten Grenzen schwanken können. Ebenso ist es unmöglich, eine Mittelzahl von allgemeiner Gültigkeit zu nennen. Zur vorläufigen Orientierung und um eine annähernde Vorstellung von den in Betracht kommenden Mengen und der Schwankungsbreite zu geben, seien im folgenden einige Zahlen angegeben.

Über die 24stündige extrarenale Wasserausscheidung eines gesunden Erwachsenen existieren eine große Zahl von Angaben aus direkten Versuchen. Sie beträgt bei Ruhe, Zimmeraufenthalt und mittleren Umgebungsverhältnissen etwa 1000—1300 g [Pettenkofer und Voit (219), Sadovyyen (256), Rubner und Mitarbeiter (242—247, 250, 343—350), Atwater, Benedict und Mitarbeiter (7—15, 37, 46, 47, 49, 50)]. Auch vor den Respirationskammeruntersuchungen hatte man über die Größe der Perspiratio insensibilis im ganzen richtige Vorstellungen (s. Weyrich Literaturübersicht). Unter besonderen Bedingungen, bei Erhöhung der Umgebungstemperatur und besonders bei Arbeit, steigt die extrarenale Wasserausscheidung auf 2000—3000 g und bei extremen Verhältnissen auf noch weit höhere Beträge [Rubner (242—243), Wolpert (343—344), Wolpert und Peters (350), Atwater, Benedict und

Mitarbeiter (14, 46—47), Boussaguet (65)]. Es sind Werte von 8—10 kg pro Tag beobachtet worden.

Umgekehrt kann sie bei niedriger Umgebungstemperatur, hoher relativer Feuchtigkeit [Rubner und Lewaschew (250), Wolpert (344), Zuntz, Loewy usw. (357)] oder bei gewissen krankhaften Zuständen [Heller (118)] auf 300—400 g pro Tag absinken. Ob sie auf noch niedrigere Werte heruntergehen, bzw. Null werden kann, wie von Silva-Mello und Zak angegeben wurde (s. S. 688), muß nach unseren heutigen Kenntnissen bezweifelt werden. Wenn auch die Wasserausscheidung durch die Haut ganz aufhören könnte, so kann man doch nicht annehmen, daß auch die Wasserausscheidung durch die Atmung ganz sistieren kann.

Beim Säugling und Kind sind die absoluten Zahlen für die extrarenale Wasserausscheidung natürlich viel niedriger [Camerer (68), Rubner und Heubner (251—252), Rubner (245), Bahrdt und Edelstein (28—29), Birk und Edelstein (62), Niemann (204—205)]. In den ersten Tagen nach der Geburt beträgt sie durchschnittlich 80—100 g, steigt nach einem halben Jahr auf 300—400 g und erreicht am Ende des ersten Jahres etwa 500 g. Der weitere Anstieg erfolgt viel langsamer. Im zehnten Jahr beträgt sie etwa 550—650 g, um dann in der Pubertät die Zahlen der Erwachsenen zu erreichen. Die Zahlen für die Mädchen steigen im allgemeinen etwas langsamer an (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Perspiratio insensibilis im Kindesalter. Mittelzahlen in g (nach Camerer).

1. Tag	etwa 100		
2.—3. Tag	„ 80—85		
6. Tag	„ 100		
2. Woche	„ 130		
4. „	„ 130		
7. „	„ 150		
14. „	„ 220		
22. „	„ 280		
32. „	„ 384		
Ende des 1. Jahres	„ 496—538		
		Mädchen	Knaben
2.—4. Jahr	etwa 390	5.—6. Jahr	etwa 630
5.—7. Jahr	„ 500	7.—10. Jahr	„ 630
8.—10. Jahr	„ 560	11.—14. Jahr	„ 784
11.—14. Jahr	„ 680		

Stundenwerte. In Übereinstimmung mit den angegebenen Tageswerten beträgt die stündliche extrarenale Wasserausscheidung bei dem ruhenden Erwachsenen durchschnittlich 20—50 g [Benedict und Mitarbeiter (57—58), Soderstrom and Du Bois (300)] und beim Kind entsprechend weniger [Jean Meyer (178—179, 182), de Rudder (253—254)].

Die Schwankungen der Stundenwerte nach oben sind noch weit beträchtlicher als die der Tageswerte. Werte von mehreren 100 g pro Stunde stellen nichts Ungewöhnliches dar [Literatur s. unter Tageswerte, ferner Osborne (213)].

Ganz außerordentlich hohe Zahlen können bei sportlichen Anstrengungen gefunden werden [Moog und Schwieder (200)]. Benedict und Carpenter

[(50), S. 176] führen Beobachtungen von Andersen über den Gewichtsverlust von Wettkämpfern an:

Ein Ruderer	verlor in	22 Minuten	2,5 kg,	das ist pro Stunde	6816 g.
Ein Fußballspieler	„ „	70 Minuten	6,4 kg,	„ „ „ „	5484 g.
Ein Läufer	„ „	180 Minuten	3,9 kg,	„ „ „ „	1300 g.

Der Verlust an organischem Material ist dabei nur auf etwa 100 g zu veranschlagen, so daß fast der ganze Betrag als Wasserabgabe zu buchen ist.

Die Zahlen illustrieren die Leistungsfähigkeit des extrarenalen Apparats aufs deutlichste. Sie übertreffen noch weit die Harnmengen, die bei exzessiven Diuresen, gleichviel unter welchen Bedingungen (Quecksilberdiurese oder Diabetes insipidus) beobachtet worden sind.

Die Verteilung auf Haut und Atmung.

Unter gewöhnlichen Verhältnissen entfallen auf die Haut etwa zwei Drittel der extrarenalen Wasserausscheidung, der Rest auf die Atmung. Das bedeutet also, daß beim ruhenden Erwachsenen durch die Haut täglich etwa 600—700 g, mit der Atmung etwa 300—400 g abgegeben werden [Schwenkenbecher (278)]. Während Benedict in früheren Berechnungen das gleiche Resultat erhielt, ergaben seine neueren Versuche [Benedict und Benedict (58)], daß auf die Haut ein geringerer Prozentsatz, etwa 50% kommt. Man muß jedoch bedenken, daß bei diesen Experimenten die Abgabe mit der Atmung zu hoch ausfallen mußte, weil die Inspirationsluft fast völlig wasserfrei war.

Die im vorigen Kapitel beschriebene Variationsbreite der extrarenalen Wasserausscheidung ist zum größten Teil auf die Hautwasserabgabe zu beziehen. Die Abgabe mit der Atmung schwankt in viel geringeren Grenzen.

Aus den oben angegebenen Zahlen folgt, daß die gesamte extrarenale Wasserausscheidung unter besonderen Bedingungen etwa auf das Hundertfache ihres Minimalwertes steigen kann. Die Wasserabgabe mit der Atmung hängt bei gleichem Wassergehalt der Inspirationsluft fast nur von den Atemvolumina ab. Diese betragen in der Norm etwa 5 l pro Minute. Der maximale Wert, der beim Aufenthalt in heißen Wasserbädern beobachtet wurde, also unter Verhältnissen, wo die Wärmeabgabe von der Haut durch Verdunstung, Strahlung und Leitung fast ganz aufgehoben war, ist 18 l pro Minute [Winternitz (341), Winternitz und Pospischil (342)]. Loewy und Wechselmann fanden bei einem schweißdrüsenlosen Individuum Atemgrößen von 15—17 l. Man wird also wohl der Wahrheit nahekommen, wenn man sagt, daß die Wasserabgabe mit der Atmung etwa auf das Vierfache des normalen Wertes steigen kann. Daraus geht hervor, daß die Variationsbreite der Hautwasserabgabe etwa den 150fachen Betrag des Minimalwertes umfaßt. Dies gilt nur für den Menschen, während bei den Tieren bekanntlich die regulatorische Wasserabgabe durch die Haut nur selten gut ausgebildet ist (Pferd) und gewöhnlich fast ganz oder ganz durch die Polypnoe, die Abgabe von den Schleimhäuten der Atmungswege ersetzt wird.

Nach unten dürfte die Abgabe durch die Haut etwa bis auf Null sinken können, während dies bei dem Atmungswasser theoretisch nur möglich ist in einer mit Wasserdampf gesättigten Luft von Körpertemperatur, d. h. unter Bedingungen, die nur kurze Zeit ertragen werden können.

Regionäre Verschiedenheiten der Hautwasserausscheidung.

Die Möglichkeit, die Wasserabgabe verschiedener Hautbezirke vergleichend zu messen, ist ein spezifischer Vorzug der kurzfristigen, flächenbeschränkten Methoden. Schon die ersten Untersucher, die sich dieser Methoden bedienten, haben sehr ausgeprägte Unterschiede zwischen der rechten und linken Seite und zwischen den einzelnen Gebieten beschrieben [Weyrich (338), Reinhard (225), Janssen (130), Peiper (217), Weber (336), Waller (334), Barratt (33)]. Neuere Untersuchungen haben diese Angaben bestätigt [Loewy (159), Galeotti und Macri (79), Ikeuchi und Kuno (127), Tedesco (315)]. Nach ihnen gibt es eine Topographie der insensiblen Wasserausscheidung der Haut.

Loewy stellt folgende Reihe auf: Arm > Bein > Rumpf > Gesamtkörper.

Galeotti und Macri finden folgende Ordnung: Palma manus > Hals seitlich > Wangen > Handrücken > Brust Mitte > Rücken > Unterarm dorsal > Gesäß > Außenseite des Oberschenkels > Kniekehle > Unterarm volar > Innenseite des Oberschenkels > Bauch Mitte.

Damit stimmen die Befunde von Ikeuchi und Kuno gut überein. Sie fanden die Perspiratio insensibilis in der Hohlhand und auf der Fußsohle am größten, halb so groß auf Stirn, Wangen, Hals und Handrücken. Die übrige Körperoberfläche zeigte nur etwa ein Zehntel der Hohlhandperspiration.

Die Verteilung der Schweißdrüsen und der Hauttemperaturen zeigt keine deutliche Beziehung zu diesen Differenzen (Galeotti und Macri, Ikeuchi und Kuno).

Die Unterschiede, um die es sich handelt, sind also sehr beträchtlich. Sie betragen bei Galeotti und Macri etwa 600⁰/₀, bei Ikeuchi und Kuno 1000⁰/₀ pro Flächeneinheit. Bei Loewy sind sie noch weit größer. Bei dem schweißdrüsenlosen Mann war der niedrigste Wert pro Zeit- und Flächeneinheit 1,7 g (Rumpf, Umgebungstemperatur 22,8⁰), der höchste fast 15,9 g (Arm, Umgebungstemperatur 26,1⁰). Das sind mehr als 900⁰/₀. Bei einem anderen gesunden Mann waren die Differenzen innerhalb des Bereichs der insensiblen Abgabe noch erheblicher. Die Grenzwerte waren pro Zeit- und Flächeneinheit: 1,042 g (Rumpf, Umgebungstemperatur 22,3⁰) und 15,89 g (rechter Arm, Umgebungstemperatur 20,5⁰). Sie entsprachen einer Variationsbreite von 1500⁰/₀.

Diese Befunde beziehen sich nur auf die insensible Abgabe.

Die Verknüpfung von Wärmeausfuhr und Wasserausfuhr im Vorgang der extrarenalen Wasserausscheidung.

Die eigentümliche Schwierigkeit, der sich die Forschung beim Studium der extrarenalen Wasserausscheidung gegenübersteht, liegt in der zweifachen Wirkung, die die extrarenale Wasserabgabe auf den Gesamtkörper ausübt. Während bezüglich der Wasserausfuhr mit dem Harn kein Zweifel daran bestehen kann, daß sie außer der Entfernung einer gewissen Wassermenge aus dem Körper schlechterdings keine andere unmittelbare Wirkung hat und daß die Nierenleistung — natürlich abgesehen von ihren anderen Aufgaben — unter dem Gesichtspunkt der Wasserregulation betrachtet werden muß, steht die Sache bei der extrarenalen Wasserausscheidung ganz anders. Denn bei ihr ist mit der Wasserabgabe notwendigerweise eine Abgabe von Wärme verbunden.

Soweit nicht tropfbare Flüssigkeit als solche den Körper verläßt, das ist in Fällen sehr starker Schweißproduktion, wenn die Verdampfung nicht hinreicht, um die gesamte Schweißmenge zu entfernen, und Schweiß als Flüssigkeit durch die Kleidung aufgesaugt wird oder sich auf andere Weise vom Körper trennt, gehen für jedes Gramm extrarenaler Wasserausscheidung etwa 0,6 Calorien als latente Verdampfungswärme in Verlust.

Der genaue Wert ist (in kleinen Calorien)

$$L = 597,44 - 0,580 t \text{ [Smith (299)]}.$$

Er ist also von der Temperatur abhängig. Bei einer genauen Berechnung geht man gewöhnlich von einer Temperatur von 20° aus und rechnet für 1 g Wasser 0,586 Calorien.

Das bedeutet: Die extrarenale Wasserausscheidung ist nicht nur Wasserabfuhr, sondern auch Wärmeabgabe. Das voraussetzungslose Studium ihrer Funktion hat also stets beide Folgen für den Körper zu berücksichtigen, und es bleibt im Einzelfalle einer besonderen Entscheidung vorbehalten, den einen oder anderen Gesichtspunkt bei der Erklärung ihres Verhaltens voranzustellen. Immer jedoch wird es sich nur um eine Rangeinteilung handeln können, und man muß sich darüber einigen, nach welchen Kriterien man sie vornehmen will, bzw. ob überhaupt eine allgemeine Regel dafür gegeben werden kann. Es ist am einfachsten, davon auszugehen, welcher Regulationsmechanismus — soweit dies von uns überhaupt entschieden werden kann — die extrarenale Wasserabgabe primär in Tätigkeit gesetzt hat, der wasserregulatorische oder der wärmeregulatorische. Nur dieser Gesichtspunkt kann dazu verhelfen, die Erscheinungen der extrarenalen Wasserausscheidung zu ordnen und durch Ordnung und Einreihung in einen größeren Zusammenhang zu verstehen. Da jede extrarenale Wasserabgabe ein doppeltes Gesicht hat, wird nach der Einweisung in das eine Gebiet immer noch die gleichzeitige Folge für das andere beachtet werden müssen. Aber sie wird als sekundäre Wirkung — sekundär für unsere ordnende Betrachtung — erkannt und bezeichnet werden müssen.

Die enorme Beanspruchung der wärmeregulatorischen Abgabe, z. B. bei schwerer Arbeit, kann zu stärkster Wasserverarmung führen und so von großer Bedeutung für den Wasserhaushalt werden. Aber die primäre Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den Körper lag hier nur in ihrer wärmeentziehenden Wirkung. Ebenso würde eine wasserregulatorisch bedingte Abgabe auf extrarenalem Wege trotz der vorhandenen, „sekundären“ Rückwirkung auf den Wärmehaushalt als wasserregulatorischer Vorgang aufgefaßt werden müssen.

Nun muß allerdings hervorgehoben werden, daß diese Überlegungen auf einer Voraussetzung beruhen, die bei den meisten anderen Lebenserscheinungen selbstverständlich sein mag, hier jedoch eines besonderen Beweises bedarf, nämlich der Voraussetzung, daß die extrarenale Wasserausscheidung einen zweckmäßigen, den Notwendigkeiten entsprechend aktiv regulierten Vorgang darstellt, und keine passive, „physikalische“ Verdunstung, die Gesetzen gehorcht, wie sie für die Verdunstung von leblosen feuchten Oberflächen gelten. Zweifellos ist diese Möglichkeit zunächst ernsthaft zu erwägen.

Daß sich mit einer Auffassung, die die extrarenale Wasserausscheidung für einen passiven, nicht regulierbaren Vorgang hält, nicht eine Unterscheidung nach ihrer wärmeregulatorischen und wasserregulatorischen Funktion verträgt, dürfte klar sein. Aber auch dann, wenn man über die passive oder aktive Natur

des Prozesses noch nichts für ausgemacht hält, hätte man bei einer Abhandlung über die extrarenale Wasserausscheidung von jener Unterscheidung abzusehen und sich unter Beachtung aller möglichen Beziehungen zunächst mit einer Beschreibung der Erscheinungen zu begnügen.

So bedeutet also die Darlegung der vorhergehenden Seiten schon eine Anerkennung der aktiven, vom Organismus regulierten Natur der extrarenalen Wasserausscheidung. Auf dieser Voraussetzung beruht die folgende Darstellung, deren Inhalt den Beweis für sie liefern wird.

Die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den Wärmehaushalt.

Die Lehre von der wärmeregulatorischen Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung ist in den letzten Jahren so sehr Allgemeingut geworden, daß man darüber fast vergessen hat, ein wie junger Erwerb der Wissenschaft sie ist. Denn erst Rubner hat sie in den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts klar formuliert und zugleich glänzend bewiesen.

Die wärmeregulierende Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung war den Medizinern bis dahin keineswegs selbstverständlich. Dabei war die Lehre von der extrarenalen Wasserausscheidung bzw. von der *Perspiratio insensibilis* eines der ältesten Kapitel der wissenschaftlichen Physiologie. Wenn man von den unklaren Anschauungen der Alten über die Ausdünstung absieht, so beginnt es mit jener grundlegenden Entdeckung des Sanctorius Sanctorio aus Padua [1561—1636 (259)], daß das Körpergewicht regelmäßigen Schwankungen unterliegt und jeden Morgen zum Ausgangswert zurückkehrt, obwohl Einnahmen und Ausgaben des Körpers sich nicht decken. Er folgerte daraus, daß das Defizit durch eine unmerkliche Ausdünstung, die *Perspiratio insensibilis*, gedeckt wird, und daß diese durch die Wage zahlenmäßig bestimmt werden kann. Es ist klar, daß es ihm und seinen Nachfolgern [Dodart (82), Keill (134), Robinson (231—232), Rye (255), De Gorter (104), Lining (158), Home (125), Hartmann (111), Martins (172), Stark (308), ausführlich besprochen bei Weyrich], solange die Zusammensetzung des *Perspirates* unbekannt war, zwar gelingen konnte, ein großes Material über das quantitative Verhalten der *Perspiratio insensibilis* unter den mannigfachsten Bedingungen zusammenzutragen. Die Vereinigung der gefundenen Tatsachen unter einem leitenden Gesichtspunkt mußte ihnen jedoch unmöglich bleiben. Erst nachdem Séguin und Lavoisier [1790 (288)] nachgewiesen hatten, daß die unmerkliche Ausdünstung aus Kohlensäure und Wasser besteht, war die wichtigste Vorbedingung für ein tieferes Verständnis geschaffen. Es ist bemerkenswert, daß es dennoch fast 100 Jahre dauerte, bis die wärmeregulatorische Theorie der extrarenalen Wasserausscheidung aufgestellt wurde, eine Lehre, die uns heute so naheliegend erscheint. Ein interessantes Beispiel für die Schwierigkeiten, die dabei überwunden werden mußten, stellt die Weyrichsche ausführliche Untersuchung dar. Weyrich (338) hat 70 Jahre nach Séguin und Lavoisier, nachdem schon ein beträchtliches Material unter den neuen Gesichtspunkten gesammelt worden war [Abernethy (1), Cruikshank (78), Dalton (79), Valentin (321), Barral (31) s. Weyrich], mit einer Methode, deren Unzulänglichkeit allerdings schon oben kurz hervorgehoben werden mußte, die extrarenale Wasserausscheidung in einer sehr

sorgfältigen und ausgedehnten Beobachtungsreihe studiert. Er berücksichtigte, ganz wie es ein heutiger Untersucher tun würde, wenn auch in einer anderen Einstellung, die Beziehung zu den verschiedenen Milieufaktoren und zu den inneren Vorgängen des Körpers. Er kam dabei, trotz seiner unzulänglichen Methode und trotz der objektiven Unverwertbarkeit seiner Zahlen, im allgemeinen zu ganz zutreffenden Resultaten, weil er offenbar über eine besondere Klarheit des Denkens und Vorsicht des Urteilens verfügte. Seine Vorstellungen über das Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung unter dem Einfluß von Temperatur, relativer Feuchtigkeit, Luftdruck, Wind, von Nahrung, Arbeit, Schlaf usw. waren im wesentlichen richtig. Ebenso erkannte er, daß die *Perspiratio insensibilis* „als ein zwar ursprünglich physikalischer, aber durch lebendige Tätigkeiten des Organismus... modifizierbarer Act“ erscheint. Aber die Zusammenfassung aller dieser Befunde ist ihm nur dadurch möglich, daß er eine innige Beziehung zwischen der extrarenalen Wasserausscheidung und dem Nervensystem postuliert. Obwohl er sogar annimmt, daß die *Perspiratio insensibilis* unter der Leitung des Nervensystems „die Rolle eines der wichtigsten Wärme- und Feuchtigkeitsregulatoren übernimmt“, ist nur die Beziehung zum Nervensystem der entscheidende, der primäre Faktor für das Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung, nicht eine bestimmte regulatorische Aufgabe im Haushalt des Organismus.

Uns ist es jetzt klar, weshalb Weyrich nicht weiterkommen konnte. Zu seiner Zeit begann man gerade erst durch die Gaswechseluntersuchungen nähere Kenntnisse über den Stoffumsatz und -haushalt bei Tieren und Menschen zu erhalten. Daß auch diese nicht genügten, beweist der Umstand, daß auch die Forscher, die sich nach Weyrich mit der extrarenalen Wasserausscheidung beschäftigten [Reinhard (225), Erismann (91), Röhrig (233—234), Peiper (217—218), Janssen (130), von Leyden (151), Senator (289)], der Erkenntnis der wahren Sachlage nicht näherkamen. Erst die energetische Betrachtung der Stoffwechselfvorgänge durch Rubner schuf die Voraussetzung für die wärmerregulatorische Theorie der extrarenalen Wasserausscheidung. Denn Wärmeregulation ist Regulation des Energiehaushaltes. Dadurch daß Rubner bei der Untersuchung der Wasserdampfabgabe unter verschiedenen Bedingungen die energetischen Verhältnisse berücksichtigte, gelang es ihm, ihr Verhalten unter dem einen Gesichtspunkte der Wärmeregulation zu erklären.

Die Faktoren, die, wie seit jeher bekannt ist, sichtlich von großem Einfluß auf die Menge der extrarenalen Wasserausscheidung sind, zerfallen in zwei Gruppen. Die erste enthält alle von außen den Organismus treffenden Einwirkungen, die wir in dem Begriffe des Klimas zusammenfassen können. Die andere enthält die Einflüsse, die von Zustandsänderungen des Organismus selbst ausgehen, wie Nahrungsaufnahme, Bewegung, Fieber usw.

Es ergibt sich also die Notwendigkeit, das, was über Art und Umfang der zahlenmäßigen Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zu diesen Faktoren bekannt ist, zu besprechen. Wir beginnen mit der ersten Gruppe, den Einflüssen der Umgebung auf die extrarenale Wasserausscheidung.

Es gehört nicht zum Plan dieser Arbeit, die Klimatologie ausführlicher zu behandeln. Sie ist von Rubner wiederholt auf Grund seiner Untersuchungen dargestellt worden [(244, 247)], und Einzelheiten können dort und in den neueren Handbüchern gefunden werden. Hier kommt es nur darauf an, die

Grundtatsachen der klimatischen Einwirkungen auf die extrarenale Wasserausscheidung mitzuteilen und dabei hauptsächlich die Momente zu berücksichtigen, die für das Verständnis der extrarenalen Wasserausscheidung und ihrer physiologischen Funktion von Wichtigkeit sind.

Zu diesem Zweck nehmen wir aus der Gesamtheit der Umgebungsfaktoren Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung und Luftdruck heraus, um an ihnen die einschlägigen Verhältnisse zu erörtern.

Über Verdunstung.

Angesichts des Umstandes, daß es sich dabei um die Faktoren handelt, die die Gesetze der Verdunstung von leblosen Flüssigkeitsoberflächen bestimmen, und daß ihre Beziehungen zu der Wasserverdunstung des Organismus besser besprochen werden können, wenn man die Kenntnis der physikalischen Gesetze voraussetzen darf, ist es notwendig, hier kurz die in Betracht kommenden physikalischen Vorgänge zu erörtern. Das wird auch deshalb von Vorteil sein, weil die Dinge für unsere Frage nicht ganz so einfach liegen, wie sie meist geschildert werden, und weil gewisse, gleich zu besprechende Verhältnisse in vielen Arbeiten direkt unzutreffend dargestellt worden sind.

Bekanntlich hängt die maximale Wasserdampfmenge, die ein bestimmtes Luftvolumen aufnehmen kann, von der Temperatur der Luft ab und wächst mit steigender Temperatur. Enthält ein Luftvolumen die maximale Wasserdampfmenge für eine gewisse Temperatur, so heißt die Luft gesättigt. Enthält es weniger, so ist die Luft ungesättigt, und ihr Wasserdampfgehalt wird in Prozenten des bei ihrer Temperatur maximal in ihr möglichen Wassergehaltes angegeben. Diese Prozentzahl heißt relative Feuchtigkeit.

In einen leeren Raum verdampft von einem Flüssigkeitsspiegel bis zur Sättigung genau soviel Wasser, wie in einen luftefüllten Raum. Die Wasserdampfkapazität eines Raumes ist also unabhängig vom Luftdruck. Der Druck, den der Wasserdampf bei Sättigung in einem leeren Raum ausübt, heißt die Wasserdampfspannung für diese Temperatur. Der Druck, den ein Wasserdampf-Luftgemisch hat, ist gleich der Summe aus Wasserdampfdruck plus Luftdruck. Was wir schlechthin als „Luftdruck“ bezeichnen, ist bei feuchter Luft gleich dieser Summe.

Ein bestimmtes Luftvolumen wird also um so mehr Wasserdampf aufnehmen können, je wärmer es ist und je niedriger seine relative Feuchtigkeit, je trockener es ist.

Man liest nun garnicht selten eine Darstellung, die die eben entwickelten Gesetze auf die Wasserdampfabgabe einer Flüssigkeitsoberfläche anwendet, indem sie etwa behauptet, die Wasserverdunstung sei umso größer, je wärmer und je trockener die Luft sei. Das ist aber unrichtig. Es würde nur zutreffen für den Fall, daß der Luftraum, in den die Verdampfung erfolgt, begrenzt ist, und daß die Zeit, die für die Verdampfung benötigt wird, nicht berücksichtigt wird. Unter diesen Umständen sättigt sich der Luftraum mit Wasser, und es entspricht das abgegebene Wasser eben der maximalen Wasserdampfmenge, die jener Luftraum bei einer bestimmten Temperatur und einer bestimmten relativen Feuchtigkeit aufnehmen kann.

Uns interessiert jedoch nicht die überhaupt verdunstbare, sondern die in einer bestimmten Zeit von einer Fläche bestimmter Größe und Beschaffenheit

abgedunstete Dampfmenge, d. h. die Geschwindigkeit der Wasserverdunstung.

Unter den natürlichen Verhältnissen eines praktisch unbegrenzten Raums gelten für die Wasserdampf-Abgabe einer Flüssigkeitsoberfläche, das ist für die Wassermenge, die von der Flächeneinheit in der Zeiteinheit verdampft, andere Gesetze. Für diese Menge sind verschiedene Formeln angegeben worden, von welchen die Schierbecksche (267) zwar die zutreffendste, aber auch noch nicht völlig befriedigend ist [Wolpert (351), S. 55 ff.]. Bei der bekannten Abneigung der Mediziner gegen alles, was nach Mathematik aussieht, verzichte ich darauf, diese Formel hier zu bringen, und begnüge mich damit, ihren Inhalt, soweit er für den behandelten Zusammenhang wesentlich ist, im folgenden möglichst einfach wiederzugeben.

Die von der Flächeneinheit in der Zeiteinheit verdunstende Menge ist zunächst abhängig von dem Dampfdruck der verdampfenden Flüssigkeit, d. h. von ihrer Temperatur; sie steigt c. p. mit deren steigender Temperatur. Sie ist ferner abhängig von dem Druck des in der Atmosphäre vorhandenen Wasserdampfes; sie ist umso geringer, je höher dieser ist. Das heißt c. p. bei unverändertem Zustand der verdampfenden Fläche und bei gleichbleibender relativer Feuchtigkeit sinkt die Verdunstungsgeschwindigkeit bei steigender Lufttemperatur. Eine wichtige, meist nicht beachtete Tatsache.

Ferner ist die Verdunstungsgeschwindigkeit abhängig vom Luftdruck und von der Luftbewegung. Sie steigt bei sinkendem Luftdruck und ist größer bei Vermehrung der Luftgeschwindigkeit.

Man kann also dieser Darstellung die Folgerung entnehmen, daß für eine Oberfläche von konstanter Temperatur eine Erwärmung der darüber stehenden Luft bei gleichbleibendem Dampfdruck dieser Luft, d. i. bei Sinken der relativen Feuchtigkeit, die Verdunstungsgeschwindigkeit c. p. unbeeinflußt läßt, bzw. daß eine Erwärmung der darüber stehenden Luft bei gleichbleibender relativer Feuchtigkeit, d. i. bei höherem Dampfdruck dieser Luft, die Verdunstungsgeschwindigkeit c. p. mindert.

Der Einfluß der Umgebung auf die extrarenale Wasserausscheidung.

Der Einfluß der Lufttemperatur. Hierzu und zu dem folgenden siehe besonders die Arbeiten von Rubner und seiner Schule.

Zusammenfassende Darstellung bei Rubner (246, 244) und Wolpert (351).

Der Einfluß der Temperatur auf die extrarenale Wasserausscheidung drängt sich der einfachen Beobachtung bei höheren Temperaturgraden ohne weiteres auf. Er wurde auch von den alten Autoren, die keine direkten Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis besaßen, ohne Ausnahme betont (s. Weyrich). Auch die Untersucher, die später die Ausscheidung von begrenzten Hautflächen direkt prüften, hoben den steigernden Einfluß der Temperatur auf die extrarenale Wasserausscheidung hervor. Doch unterstreicht Weyrich, daß er eine ziemlich breite Indifferenzzone von 18°—24° fand, in der die Ausscheidung regellos ohne besondere Tendenz schwankte.

Die ersten direkten ausführlichen und genauen Untersuchungen über die gesamte Wasserdampf-Abgabe bei wechselnder Temperatur verdanken wir

Rubner. Nachdem er an Tieren, Hunden und Meerschweinchen, die Wasserdampf-abgabe unter dem Einfluß wechselnder Temperatur verfolgt hatte, konnte er in zahlreichen Arbeiten mit seinen Schülern nachweisen, daß auch beim Menschen sich die extrarenale Wasserausscheidung in deutlicher Abhängigkeit von der Temperatur befindet. Sie hat bei einem gewissen, bei den einzelnen Individuen wechselnden, von Kleidung, Luftbewegung usw. abhängigen, etwa um 15° gelegenen Punkt ihr Minimum. Von dort steigt sie mit zunehmender Lufttemperatur allmählich an und zwar bei den höheren Temperaturen schneller. Jedoch nimmt sie auch unterhalb von 15° wieder zu, wie Rubner schon früher am Tier gefunden hatte und jetzt am Menschen bestätigen konnte. Ich führe ein Beispiel von Wolpert (343) an (Tabelle 2).

Tabelle 2. Nach Wolpert.

Mann, 58 kg (Winter)	Sommerkleidung
Temperatur in Grad C.	Wasserdampf in g pro Stunde
2	37
10—15	28
15—20	19
20—25	23
25—30	43
30—35	84
35—40	112

Das untere Maximum (in der Kälte) entsprach bei diesem Mann einer Tagesausscheidung von 888 g, das Minimum 456 g, das obere Maximum 2688 g.

Die Ausscheidung war in dem ganzen untersuchten Temperaturbezirk trotz den großen Schwankungen jederzeit fast völlig insensibel.

Die Wirkung der Sonnenstrahlung entspricht im Prinzip einer Erhöhung der Lufttemperatur. 18° Differenz zwischen Schatten- und Sonnenthermometer entsprachen in einem Versuch bezüglich der Wärmeabgabe einer Erhöhung der Lufttemperatur um 8,5° [Rubner und Cramer (249)].

In direkten Versuchen bei mittlerer Luftfeuchtigkeit bestimmte Rubner bei dem gleichen Mann die Wasserausscheidung durch die Atmung zu etwa 408 g pro 24 Stunden (243). Das würde bedeuten, daß für das Minimum bei 15° nicht viel für die Hautwasserabgabe übrig bleibt (s. S. 683).

Rubner hat in wiederholten Untersuchungen stets die prinzipiell gleichen Resultate erhalten.

Da die Menge des mit der Atmung ausgeschiedenen Wassers durch die Temperatur der eingeatmeten Luft nicht erheblich beeinflußt wird, müssen die Schwankungen der extrarenalen Wasserausscheidung in diesen Reihen fast ganz von der Hautwasserabgabe bestritten worden sein.

Schierbeck (266) fand bei der gesonderten Bestimmung der Hautwasserabgabe zwischen 30° und 39° die Wasserausscheidung proportional der Temperatur.

Willebrand (339) fand einen sehr gleichmäßigen Anstieg der Hautwasserabgabe. Er errechnete bei 12° eine tägliche Abgabe durch die Haut von 252 g, bei 30° eine solche von 644 g.

Schwenkenbecher (274) beobachtete zwischen 25,4° und 30,1° (relative Feuchtigkeit 51—65%) einen Anstieg der stündlichen Hautwasserabgabe von 12 auf 67 g. Besonders steil war der Anstieg von 28° an.

Diese direkte Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Umgebungstemperatur ist jedoch auch bestritten worden. Während Galeotti und Macri (101) (und viele andere Untersucher mit der gleichen Methode) sie bei ihren Untersuchungen kleinerer Hautbezirke ebenfalls feststellten, vermißten Loewy und Wechselmann (164) und Loewy (159) eine regelmäßige direkte Beziehung zwischen Temperatur der Luft und Wasserdampfabgabe der der betreffenden Luft ausgesetzten Hautfläche. Selbst bei Temperaturdifferenzen von 8° — 10° war zuweilen das Niveau der Wasserabgabe nicht verschieden.

Diesen Versuchen kann jedoch entgegengehalten werden, daß sie sich zum größten Teil nur auf die Wasserabgabe eines Gliedes, nicht auf die des gesamten Körpers beziehen. Wir verdanken unter anderen Loewy selbst den Hinweis darauf, daß die einzelnen Oberflächenprovinzen sich sehr verschieden verhalten können. Man kann also aus Loewys Versuchen nur den einen, allerdings sehr wichtigen Schluß ziehen, daß zwischen der Umgebungstemperatur eines bestimmten Hautbezirks und seiner Wasserdampfabgabe keine Parallelität zu bestehen braucht. Daraus folgt noch nicht unbedingt, daß sich auch die gesamte Hautwasserabgabe bzw. die gesamte extrarenale Wasserausscheidung so verhält.

Moog (189) prüfte die gesamte Hautwasserabgabe (im Schwenkenbecherischen Kasten, d. h. mit Ausschluß des Kopfes) unter diesem Gesichtspunkt. Er fand, daß innerhalb der Grenzen von 17° — 28° die insensible Abgabe nur in 50% der untersuchten Fälle eine direkte parallele Beziehung zu der Umgebungstemperatur aufwies. Gegen diese Versuche kann der obige Einwand nicht erhoben werden.

Dazu kommt, daß neuere Untersucher, die die gesamte extrarenale Wasserausscheidung mit der indirekten Methode bestimmten, in zahlreichen Beobachtungen innerhalb der Grenzen von etwa 17° — 26° , d. i. bis zum Beginn des Schweißausbruchs keinen deutlichen Einfluß der Umgebungstemperatur nachweisen konnten [Benedict und Root (57), Benedict und Benedict (58), Jean Meyer (182)]. Übrigens geht auch aus den Rubnerschen Versuchen hervor, daß der Einfluß der Umgebungstemperatur auf die extrarenale Wasserausscheidung innerhalb dieses Bezirkes nur relativ gering ist.

Man kann also zusammenfassend feststellen, daß die Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Umgebungstemperatur innerhalb der Grenzen von 17° — 26° keine große Rolle spielt, daß sie bei höherer Temperatur allerdings sehr deutlich ausgeprägt ist. Bei etwa 14° — 15° erreicht die extrarenale Wasserausscheidung ihr Minimum, um bei niedrigeren Temperaturen wieder anzusteigen.

Dabei ist zu betonen, daß die Kleidung diesen Einfluß der Umgebungstemperatur erheblich modifiziert und ihre Schwankungen mehr oder weniger ausgleichen kann (Rubner 247).

Aus alledem folgt, daß die gewöhnlichen Schwankungen der Lufttemperatur bei Zimmeraufenthalt für die extrarenale Wasserausscheidung keine große Bedeutung besitzen.

Der Einfluß der Luftfeuchtigkeit. Die Luftfeuchtigkeit ist schon aus theoretischen Gründen allen Untersuchern der Perspiration sehr wichtig erschienen. Es ist klar, daß man, bevor die Möglichkeit zu Experimenten in Respirationenkammern bestand, sich nur schwer exakte Vorstellungen über die Größe ihres

Einflusses verschaffen konnte. Die natürlichen Schwankungen der relativen Feuchtigkeit können für die Beantwortung dieser Frage kaum benutzt werden, weil ihre Breite in kurzen Zeiträumen meist nur gering ist.

So wurde zwar die Bedeutung der relativen Feuchtigkeit für den Gang der extrarenalen Wasserausscheidung auch früher betont, konnte jedoch experimentell nicht sichergestellt werden. Weyrich wagt es z. B. nicht, mit Ausnahme der perspirationsvermindernden Wirkung einer sehr hohen relativen Feuchtigkeit einen sicheren Einfluß zu behaupten. Auch hier verdanken wir Rubner [Rubner und Lewaschew (250)] die ersten exakten Versuche. Übereinstimmend mit den Versuchen am Tier [(237, 239)] fand er auch beim Menschen eine umgekehrte Proportionalität zwischen relativer Feuchtigkeit und Wasserdampfabgabe. Die absolute Luftfeuchtigkeit und das Spannungsdefizit (Flügge) erwiesen sich als bedeutungslos, dagegen die relative Feuchtigkeit unabhängig von der Temperatur von stärkster Wirkung. Um zu zeigen, von welcher Größenordnung diese Wirkung ist, sei hier eine der Tabellen mitgeteilt (Tabelle 3).

Tabelle 3. Nach Rubner und Lewaschew.

Temperatur in Grad C.	Wasserdampf in g	
	Trockene Luft (Relative Feuchtigkeit etwa 8%)	Feuchte Luft (Relative Feuchtigkeit etwa 84%)
15	36,3	9,0
20	54,1	15,3
23	72,8	18,7
25	75,4	23,9
29	105,0	—

Die Zahlen der Tabelle bedeuten sehr erhebliche Schwankungen. Sie entsprechen einer täglichen Wasserdampfabgabe von 216 g bei feuchter und von 871 g bei trockener Luft.

Rubner schloß aus seinen Versuchen, daß beim ruhenden Menschen und bei konstanter Temperatur die Wasserverdampfung keine konstante Größe ist, sondern von der relativen Feuchtigkeit der Luft abhängt. Bei gleicher Temperatur verläuft die Kurve der Wasserdampfabgabe umgekehrt wie die der relativen Feuchtigkeit.

Auch für dieses Verhalten kann die Atmungswasserausscheidung nicht wesentlich in Betracht kommen. Die relative Minderung des Zuwachses, den die Inspirationsluft bei höherer relativer Feuchtigkeit aufweist, ist weit geringer als die Veränderung der Gesamtwasserabgabe bei Wechsel der relativen Feuchtigkeit. Vielmehr ist auch hier die Hautwasserabgabe der Anteil, an dem sich die Hauptschwankungen vollziehen.

Die Angaben der Literatur über die Wirkung der relativen Feuchtigkeit sind nicht einheitlich. Es herrscht im allgemeinen Übereinstimmung darüber, daß unter extremen Bedingungen das von Rubner beschriebene Verhalten zutrifft. Dagegen sind für den praktisch wichtigsten mittleren Bezirk auch von Rubners Angaben abweichende Resultate mitgeteilt worden.

So fand Moog (188), als bei 25° die relative Feuchtigkeit um 30—40% stieg, nicht nur kein Absinken der Hautwasserabgabe, sondern einen Anstieg von 14—33%.

Benedict (39 p. 378) fand keinen Einfluß der Schwankungen der relativen Feuchtigkeit auf die nächtliche Hautwasserausscheidung eines hungernden Mannes.

Auch bei kurzfristigen Bestimmungen des stündlichen Verlustes war in der Mittelzone von 30—70% kein Einfluß der Schwankungen der relativen Feuchtigkeit zu konstatieren [Benedict und Root (57), Benedict und Benedict (58), Jean Meyer (182), de Rudder (253)].

Bei hohen Temperaturen entfaltet die relative Feuchtigkeit keine wesentliche Wirkung mehr auf die extrarenale Wasserausscheidung (Rubner). Nuttal (212) fand die Hautwasserabgabe bei 28°—30° Lufttemperatur innerhalb der Grenzen von 12—64% relative Feuchtigkeit nahezu gleichbleibend.

Es scheint also, daß eine solch enge Beziehung zwischen relativer Feuchtigkeit und extrarenaler Wasserausscheidung, wie sie Rubner aufgestellt hat, im Bereich mittlerer Lufttemperatur und mittlerer Feuchtigkeitsverhältnisse im allgemeinen nicht angetroffen wird. Dagegen zeigen die Extreme der relativen Feuchtigkeit an der oberen und unteren Grenze den von Rubner beschriebenen Einfluß deutlich.

Der Einfluß der Luftbewegung. Die allgemeine Meinung geht dahin, daß mit stärkerer Luftbewegung die Wasserdampfabgabe zunimmt. Das trifft jedoch in dieser einfachen Formulierung nicht zu. Wolpert (345) hat über diese Frage genaue Untersuchungen angestellt. Ihr Ergebnis läßt sich aus Tabelle 4 ersehen (Tabelle 4).

Tabelle 4. Nach Wolpert. Mittelwerte der stündlichen Wasserdampfabgabe in g. Temperatur in Grad C.

	Wasserdampfabgabe in g		
	Windstille	Wind 8 m	Bei Wind + oder —
10—15	28	30	+ 7%
15—20	19	22	+ 14%
20—25	23	22	— 4%
25—30	43	23	— 47%
30—35	84	51	— 39%
35—40	112	156	+ 28%

Daraus ergibt sich, daß die Luftbewegung die extrarenale Wasserausscheidung bei niedriger Temperatur mäßig, bei extrem hohen Temperaturen bedeutend steigert, daß sie sie dagegen in den mittleren Temperaturen von 20°—25° praktisch unbeeinflusst läßt und zwischen 25°—35° beträchtlich herabsetzt.

Dementsprechend fanden Benedict und Benedict (58) beim Nackten sowohl die gesamte extrarenale Wasserausscheidung als auch die Hautwasserabgabe allein unter der Wirkung eines Luftstroms praktisch unverändert.

Der Einfluß des Luftdrucks. Die Schwankungen des Luftdrucks sind an sich unter gewöhnlichen Verhältnissen zu unbedeutend, als daß man eine nachweisbare Wirkung erwarten könnte.

Experimentelle Untersuchungen existieren nur für Tiere. In Versuchen am Meerschweinchen fand Nothwang (211) bei Erniedrigung des Luftdruckes auf die Hälfte kein entsprechendes Absinken der Wasserdampfabgabe, sondern nur sehr geringe Veränderungen (— 7%), Guillemaud und Moog (106) fanden dagegen stets eine deutliche Abnahme der insensiblen Wasserabgabe.

Die Beobachtungen über die extrarenale Wasserausscheidung im Hochgebirge dürfen nur mit Vorsicht für die vorliegende Frage verwendet werden, da es

sich im Hochgebirge sicher um komplexe Einflüsse handelt. In kurzfristigen Versuchen an beschränkten Hautflächen wurden sowohl Verminderungen (Kalmann (132), Guillemard und Moog (107—109) als Vermehrungen [Viale (328, 329)] gefunden. Die Bestimmung der gesamten Tagesabgabe, die allein geeignet ist, zuverlässige Resultate zu liefern, ergab jedoch eine deutliche Verminderung [Loewy (162, 163), Eimer (90)], die in Anbetracht der Zunahme des mit der Atmung ausgeschiedenen Wassers auf eine besondere Abnahme der Hautwasserausscheidung bezogen werden muß. —

Die Beobachtungen bei Ballonfahrten [Schrötter und Zuntz (273)] sind nur spärlich und wegen ihrer offensichtlichen Unzulänglichkeit nicht zu verwerten.

Der Einfluß der Kleidung. Die Kleidung hat keine einheitliche Wirkung auf die extrarenale Wasserausscheidung. Da sie im allgemeinen wärmesparend wirkt, „warm hält“, steigert sie unter gewissen Umständen, und immer bei höherer Temperatur, die extrarenale Wasserausscheidung. Doch sind außer der Umgebungstemperatur noch eine Anzahl anderer Faktoren von Einfluß, worauf aber hier nicht näher eingegangen werden kann [s. Rubner (247)].

Erklärung der Umgebungswirkungen durch wärmeregulatorische Momente. Es bleibt nun zu erörtern, in welcher Weise die bisher mitgeteilten Tatsachen über die Wirkung der Umgebung auf die extrarenale Wasserausscheidung dem Verständnis erschlossen werden können. Oben ist gesagt worden, daß nur die energetische Betrachtungsweise dieses Verständnis ermöglicht. Die energetische Betrachtungsweise verläßt zunächst den Weg, die extrarenale Wasserausscheidung nach den Gramm Substanz zu messen, die mit ihr entfernt werden, und mißt sie nach den Calorien, die bei ihrer Entfernung als latente Verdampfungswärme in Verlust gehen. Extrarenale Wasserausscheidung bedeutet dann also in erster Linie eine Calorienabgabe von einer gewissen Größe. Daraus folgt ohne weiteres die Möglichkeit und die Notwendigkeit, sie mit den anderen Größen des Wärmehaushalts, das ist mit der Wärmeproduktion und der Wärmeabgabe zu vergleichen. Als zweite Hauptquelle für die Wärmeabgabe des Organismus ist neben der extrarenalen Wasserausscheidung — unter Vernachlässigung kleinerer Posten — die als Wärmezuwachs des Calorimeters gemessene Abgabe durch Strahlung und Leitung zu berücksichtigen.

Rubner hat nun die Beobachtungen und Tatsachen, die oben aus seinen Untersuchungen mitgeteilt wurden, unter diesem Gesichtspunkt betrachtet. Dabei ergab sich die wärmeregulatorische Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung in evidenter Weise. Es war auf das deutlichste zu ersehen, daß oberhalb einer gewissen Temperaturgrenze die Wärmeproduktion konstant blieb und daß die Schwankungen, die in diesem Bezirk durch Variation der Umgebungsbedingungen, der Temperatur, der relativen Feuchtigkeit, der Bewegung der Luft an der extrarenalen Wasserausscheidung ausgelöst werden konnten, eine feinregulierte Anpassung an die Wärmebilanz zeigten.

Das regulatorische Prinzip im Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung war durchaus eindeutig. Die Gesamtwärmeabgabe blieb in weiten Grenzen unbeeinflusst. Nur die Wege, auf denen sie erfolgte, waren verschiedenen je nach den Umgebungsbedingungen.

Mit zunehmender Umgebungstemperatur sinkt notwendigerweise die Abgabe durch Strahlung und Leitung, und die beobachtete Steigerung der extrarenalen

Wasserausscheidung hält in calorischem Maß dieser Senkung genau die Wage. Mit zunehmender relativer Feuchtigkeit steigt die Abgabe durch Leitung [Rubner (237)], dementsprechend sinkt die extrarenale Wasserausscheidung. Mit stärkerer Luftbewegung wächst zwischen 25°—35° die Abgabe durch Strahlung und Leitung erheblich; dem paßt sich die Abgabe durch Wasserverdunstung in einer erheblichen relativen Verminderung an. Bei höheren Temperaturen fällt der mehrende Einfluß des Windes auf die Abgabe durch Strahlung und Leitung fort, und die extrarenale Wasserausscheidung steigt beträchtlich.

Begriff und Umfang der „physikalischen Wärmeregulation“ sind durch diese Erscheinungen gegeben. Sie ist charakterisiert durch die regulatorische Variierung der Wege der Wärmeabgabe bei relativ unbeeinflusster Wärmeezeugung.

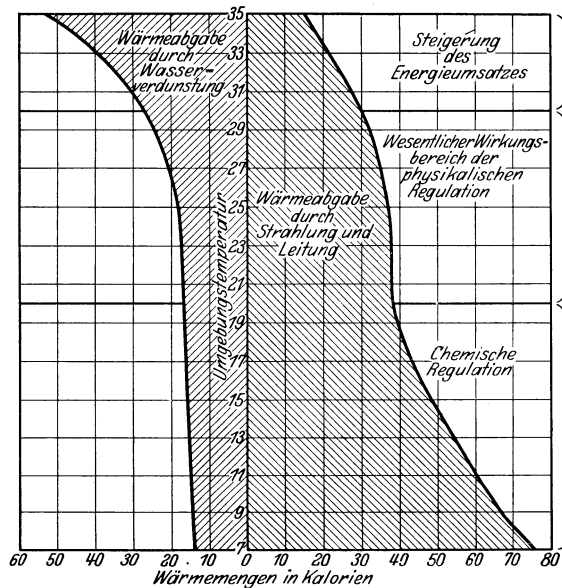


Abb. 1. Nach Rubner (246).

Die wärmeregulatorische Aktion der extrarenalen Wasserausscheidung spielt sich im Gebiet der physikalischen Regulation ab, d. h. in dem Gebiet, das der Mensch freiwillig nie verläßt und sich, geleitet durch sein Streben nach dem Zustand der Behaglichkeit, unter ungünstigen äußeren Bedingungen durch Benutzung von Kleidung, Wohnung und Heizung künstlich schafft.

Diese Tatsachen werden besonders klar illustriert durch die graphische Darstellung, die Rubner auf Grund der Untersuchung eines hungernden Tieres von den Verhältnissen der Wärmeregulation entworfen hat (Abb. 1).

Eine nähere Besprechung der Kurve ist überflüssig. Beim Menschen verhält sich die extrarenale Wasserausscheidung im Prinzip ganz ähnlich. Die Unterschiede betreffen nur untergeordnete Punkte.

Da es in dieser Arbeit nur darauf ankommt, die Grundlagen der Betrachtung zu zeigen, die geeignet ist, die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den menschlichen Organismus dem Verständnis zu erschließen, kann darauf verzichtet werden, die Einfügung der hierhergehörigen Tatsachen

in die wärmeregulatorische Theorie in allen Einzelheiten und Modifikationen nachzuweisen. Hat man das Wesen der wärmeregulatorischen Theorie erfaßt, so ergibt sich ohne weiteres daraus, daß alles, was an äußeren Einflüssen in weitestem Sinne die Wege der Wärmeabgabe in Mitleidenschaft zieht, die extrarenale Wasserausscheidung beeinflussen kann. Ob sich der Einfluß in fördernder oder hemmender Richtung auswirkt und in welchem Umfang dies geschieht, hängt von vielen, auch individuellen und konstitutionellen Bedingungen ab. So wird z. B. bei den Fetten, deren Haut ein schlechtes Wärmeleitungsvermögen besitzt, die extrarenale Wasserausscheidung früher und stärker in Anspruch genommen werden müssen [Brodén und Wolpert (66), Schattenfroh (262), Rubner (245)] und die Wärmeregulation eher insuffizient werden als bei den Mageren. Man sollte erwarten, daß man auch bei Hautkrankheiten erhebliche Abweichungen in der Wirkung der Umgebung auf die extrarenale Wasserausscheidung finden würde. Doch scheint das nach den bisherigen Mitteilungen nicht der Fall zu sein [s. Salomon und v. Noorden (258)].

Allerdings existieren nur sehr wenig zuverlässige Untersuchungen über die gesamte extrarenale Wasserausscheidung, bzw. die gesamte Hautausscheidung [Schwenkenbecher (274, 275), Loewy (159); siehe auch Quincke (223), Bieling (61), Wilms (340)] und die etwas reichlicheren Untersuchungen an begrenzten Flächen, [Flarer (94), Macco (196), Muggia (202), Musumeci und di Macco (203), Tedesco (315), D'Alise und Mattioli (3), Waller (334), Barratt (33)] stellen kein brauchbares Material für diese Frage dar, da, wie schon oben betont wurde, aus dem Verhalten eines begrenzten Hautbezirkes kein sicherer Schluß auf die gesamte extrarenale Wasserausscheidung gezogen werden kann.

Wir haben uns bisher mit den Einflüssen der Umgebung beschäftigt und an ihren Wirkungen das Wesen der wärmeregulatorischen Theorie entwickelt. Diese Umgebungswirkungen haben das Gemeinsame, daß sie in der Hauptsache die Verteilung der Wärmeabgabe auf die verschiedenen Wege angreifen, während die Wärmeproduktion — wir sehen hier ab von der Frage der chemischen Regulation, die für den Menschen keine praktische Bedeutung besitzt — durch sie nicht betroffen wird. Aus dem Inhalt der wärmeregulatorischen Theorie folgt jedoch, daß die Veränderungen der Wärmeproduktion von nicht geringerer Bedeutung für die extrarenale Wasserausscheidung sein müssen. Wir haben also die Aufgabe, uns nunmehr diesen zuzuwenden. Sie fallen zusammen mit den „inneren“, vom Körper ausgehenden Einflüssen und bestehen vor allem in den Wirkungen der Nahrungszufuhr und der Muskelarbeit beim Gesunden. Hinzu kämen dann noch die Veränderungen der Wärmeproduktion unter krankhaften Bedingungen.

Innere Einflüsse auf die extrarenale Wasserausscheidung.

Der Einfluß der Nahrungszufuhr. Nahrungszufuhr kann die Wärmeproduktion steigern. Sie braucht sie bekanntlich nicht zu steigern im Zustand der chemischen Regulation. In diesem Fall bleibt die Nahrung auch auf die extrarenale Wasserausscheidung ohne Einfluß, wie Rubner am Tier nachgewiesen hat [Rubner (246)]. Sie steigert die Wärmeproduktion stets im Gebiet der physikalischen Regulation und zwar abhängig von Art und Menge der Nahrungsstoffe. Diese spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung ist am größten beim Eiweiß und viel geringer bei Kohlenhydraten und Fetten. Auch wenn die Nahrungszufuhr die Wärmeproduktion steigert, kann bei niedriger

Lufttemperatur der ganze Wärmezuwachs durch vermehrte Leitung und Strahlung abgegeben werden und die extrarenale Wasserausscheidung unbeeinflusst bleiben, wie gleichfalls Rubner (246) am Tier gezeigt hat. Von 18°—20° C an reicht jedoch die Vermehrung der Abgabe durch Strahlung und Leitung nicht mehr aus, und auch die extrarenale Wasserausscheidung beginnt zuzunehmen. Mit höherer Temperatur wird ein steigender Anteil des Wärmezuwachses durch Wasserverdunstung entfernt. Für den Menschen liegen die Dinge im allgemeinen so, daß bei ihm die Vermehrung der extrarenalen Wasserausscheidung durch Nahrungszufuhr sehr ausgesprochen ist. Diese Verhältnisse waren schon den ersten Untersuchern der Perspiratio insensibilis gut bekannt (Sanctorius und Nachfolger s. bei Weyrich). Allerdings gab es auch einige, offenbar irrtümliche Angaben über eine primäre Senkung der extrarenalen Abgabe, eine Frage, die früher die Forscher sehr interessierte (Weyrich). Doch konnte später in zuverlässigen Untersuchungen nichts davon nachgewiesen werden. Auch in allen späteren Arbeiten vor und nach Rubner spielt die Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung nach Nahrungszufuhr eine große Rolle und konnte immer wieder bestätigt werden. Die „Tageskurve“ der extrarenalen Wasserausscheidung [Weyrich (338), Peiper (217), Wolpert und Peters (349)] ist beim ruhenden Menschen offenbar hauptsächlich der Ausdruck des Einflusses der Nahrungsaufnahme und der dadurch bedingten Steigerung der Wärmeproduktion.

Es handelt sich um beträchtliche Wirkungen. Die Hautwasserausscheidung kann auf das Doppelte und Dreifache steigen [Schwenkenbecher (274)]. Die Höhe der Steigerung ist selbstverständlich von der Menge der zugeführten Nahrungsstoffe abhängig. Kleinere Mahlzeiten können unter Umständen die Hautwasserausscheidung ganz unbeeinflusst lassen [Schwenkenbecher (274)]. Auch beim Fiebernden ist die Steigerung nach Nahrungsaufnahme sehr deutlich [Lang 146]]. Sie entspricht quantitativ ungefähr der Reaktion des Gesunden [Schwenkenbecher und Tuteur (286)]. Beim Morbus Basedow kann die Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung durch Nahrungsaufnahme besonders hohe Grade erreichen. Schwenkenbecher (278) fand bei einem schweren Fall von Basedow nach der Mahlzeit eine stündliche Abgabe von 120 g durch die Haut. Ich selbst habe entsprechende Werte bei der Bestimmung der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung gefunden (unveröffentlicht).

Über die Vermehrung der extrarenalen Wasserausscheidung durch Nahrungszufuhr ist in den Arbeiten von Atwater, Benedict und Mitarbeitern ein großes Zahlenmaterial enthalten [s. auch Staehelin (307)].

Im Hungerzustand sinkt die extrarenale Wasserausscheidung in gleicher Weise wie die Wärmeproduktion, wie von Benedict sowohl bei kurzfristigen Versuchen als in einem langen, sich über 31 Tage hinziehenden Experiment gezeigt worden ist [(37, 39, Literatur)]. Es scheint, daß die extrarenale Wasserausscheidung schneller sinkt als die Wärmebildung. Ebenso ist bei Unterernährten, z. B. beim schweren abgemagerten Diabetiker, die extrarenale Wasserausscheidung sehr gering.

Alle diese Beobachtungen sind auf dem Boden der wärmeregulatorischen Theorie völlig erklärt durch das Verhalten der Wärmeproduktion nach Nahrungszufuhr. Das geht aus der Betrachtung der Wärmebilanzen unmittelbar hervor

(s. die zitierten Arbeiten von Rubner, Atwater, Benedict und Mitarbeitern und Staehelin).

Der Einfluß der Arbeit. Nichts vermag die Energieproduktion mehr anzufachen als Arbeit. Dem entspricht auch, daß unter dem Einfluß der Arbeit und körperlicher Anstrengungen die höchsten überhaupt beobachteten Werte für die extrarenale Wasserausscheidung festgestellt wurden (s. S. 695). Es ist allerdings nicht richtig, daß eine mäßige Arbeit unter allen Umständen die extrarenale Wasserausscheidung zunehmen läßt. Rubner (246) hat betont, daß in kühler Umgebungstemperatur die Steigerung der Wärmeproduktion durch mäßige Arbeit nicht zu einer Vermehrung der extrarenalen Wasserausscheidung führen muß. Doch kann man daran festhalten, daß schon bei mittleren Temperaturen um 20° C selbst geringe Bewegungen von einer Vermehrung der extrarenalen Wasserausscheidung gefolgt sind. Bei der gewöhnlichen Bettruhe ist die extrarenale Wasserausscheidung größer als im Schlaf und in völliger Ruhe, und sie steigt noch mehr beim Aufsitzen und Umhergehen [Heller und Natanson (120, 121)]. Beim Säugling führt Schreien und Unruhe zu erheblicher Steigerung der extrarenalen Wasserausscheidung [Jean Meyer (182), de Rudder (253)].

Eine etwas stärkere Arbeit läßt die extrarenale Wasserausscheidung gleich erheblich anwachsen, und Steigerungen auf das Mehrfache des Ruhewertes sind selbst bei den Verhältnissen, unter denen der nicht körperliche Arbeit verrichtende Zimmerbewohner lebt, etwas Häufiges.

Auch hierüber findet man vor allem in den Arbeiten von Atwater, Benedict und Mitarbeitern zahlreiche Angaben. Die Untersuchungen beschränkter Hautflächen bestätigen das Gesagte [s. Alchieri (2)]. Sie haben nur ein geringes Interesse.

Wie die Wirkung der Arbeit auf die extrarenale Wasserausscheidung durch besondere Umweltsbedingungen [Temperatur, relative Feuchtigkeit, Bewegung der Luft: Wolpert (343, 344, 346, 350), Boussaguet (65), Osborne (213)] oder durch konstitutionelle Faktoren [Fettsucht: Broden und Wolpert (66), Schattenfroh (262)] modifiziert und verstärkt wird, ist wiederholt beschrieben worden.

Auch für die Wirkungen der Arbeit auf die extrarenale Wasserausscheidung ist ihre primäre Beeinflussung der Wärmeproduktion das maßgebende Moment.

Neben der Nahrungszufuhr ist die Arbeit der stärkste Antrieb für die extrarenale Wasserausscheidung. Dabei überwiegt die letztere selbst unter gewöhnlichen Lebensverhältnissen.

Man kann zusammenfassend sagen, daß unter den gewöhnlichen Verhältnissen und beim bekleideten, sich vorwiegend im Zimmer aufhaltenden Menschen der Einfluß der Umweltsbedingungen weit hinter dem der Nahrungszufuhr und der Muskeltätigkeit zurücksteht.

Innere Sekretion. Wir wissen heute, daß die Größe des Gesamtstoffwechsels unter dem regulierenden Einfluß der inneren Sekretion steht. Bisher sind nur die Wirkungen des Schilddrüsenhormons mit unseren Methoden sicher faßbar gewesen. Es ist bekannt, daß das Sekret der Schilddrüse den Grundumsatz in förderndem Sinne beeinflusst. Der Grundumsatz der Basedowkranken ist in der Regel verglichen mit dem Umsatz Normaler erhöht. Myxödemkranke

zeigen eine deutliche Verminderung. Nach dem, was im vorhergehenden über die Rolle der extrarenalen Wasserausscheidung bei der Wärmeregulation gesagt worden ist, müßte man also annehmen, daß sich Morbus Basedow und Myxödem auch auf die Größe der extrarenalen Wasserausscheidung auswirken. Diese Annahme trifft in der Tat zu. Und zwar sind die Abweichungen der extrarenalen Wasserausscheidung länger bekannt als die Anomalien des Energiehaushaltes.

Wohl die erste Mitteilung darüber findet sich bei Leichtenstern (149) im Jahre 1893. Er beschrieb als einer der Ersten die erfolgreiche Behandlung eines Falles von Kachexia strumipriva durch Thyreoidindarreicherung. Er hatte bei der Patientin vor der Behandlung die Perspiratio insensibilis indirekt bestimmt und nach seiner Schätzung um 40—60% erniedrigt gefunden. Nach der Behandlung stieg sie auf fast normale Werte. Entsprechende Angaben liegen von anderer Seite vor [Nobel und Rosenblüth (218), Meyer-Bisch (184), Falta und Högler (93)].

Oben wurde schon erwähnt, daß Schwenkenbecher (274, 278) die bedeutenden Erhöhungen der Hautwasserausscheidung bei Morbus Basedow wiederholt beschrieben hat. Später wurde auch von anderen der gleiche Befund erhoben [Soderstrom und Du Bois (300), Benedict und Root (57), Falta und Högler (93), Macco (167), Jean Meyer (183)].

Schwenkenbecher (278) hat darauf hingewiesen, zu welcher enormen Zahlen für die gesamte tägliche Hautwasserausscheidung man beim Basedowkranken kommt. Ich selbst habe wiederholt in längeren Perioden die gesamte extrarenale Wasserausscheidung bestimmt und ganz außerordentlich hohe Werte gefunden. Die Steigerungen des Tageswertes der extrarenalen Wasserausscheidung gegenüber der Norm sind viel höher als die im Stoffwechselfersuch gefundene Steigerung des Grundumsatzes. Werte zwischen 3000—3500 g beim bettlägerigen, abgemagerten Patienten sind nichts Seltenes. Obwohl die Steigerung der 24stündigen Wärmeproduktion wahrscheinlich die gefundene Grundumsatzerhöhung stets übertrifft, erscheinen die Werte für die extrarenale Wasserausscheidung doch oft so hoch, daß man sich fragen muß, ob hier nur wärmeregulatorische Momente im Spiele sind.

Man kann zusammenfassend feststellen, daß bei den Erniedrigungen und Erhöhungen der Energieproduktion durch Störungen der inneren Sekretion beim Morbus Basedow und beim Myxödem die extrarenale Wasserausscheidung ein gleichsinniges Verhalten wie die Wärmeproduktion zeigt. Für andere Krankheiten der inneren Sekretion liegen noch keine verwertbaren Mitteilungen über die extrarenale Wasserausscheidung vor.

Fieber. Dieses Kapitel kann nur kurz gestreift werden.

Man kann keine festen Regeln für das Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung im Fieber aufstellen.

Es existieren in der Literatur eine ziemlich große Zahl von Untersuchungen über diese Frage [s. Kraus (141), Richter (229)]. Leider hat man sich oft mit der Untersuchung begrenzter Hautbezirke begnügt [Galeotti und Macri (101), Tedesco (315), Peiper (217, 218) und dabei besonders früher die unzulängliche Weyrichsche Methode oder eine Modifikation von ihr bevorzugt [Arnheim (4), Moratschewsky (201), Pudsnowitsch (221), Ssoldotoff (304), Wassilewsky (134)]. Oft war auch das Hauptinteresse auf andere Fragen gerichtet [von Leyden (151), Senator (289)].

Die Wasserausscheidung mit der Atmung ist in der Regel gesteigert [Azzi (18, 22), Lang (146)]. Was die gesamte extrarenale Wasserausscheidung bzw. die Hautausscheidung allein anbelangt, so liegen die Dinge im allgemeinen so, daß die extrarenale Wasserausscheidung im Fieberanstieg geringer ist als in der Norm, auf der Höhe des Fiebers mäßig zunimmt und beim Fieberabfall hohe Werte erreicht [s. Carpenter und Benedict (70), Ignatowsky (126), Lang (146) russische Literatur, Likhatscheff (155), Likhatscheff und Avro-roff (156), Jean Meyer (178), Pahnke (216), Petuchoff (220), Schwenkenbecher und Mitarbeiter (274—278, 285, 286) und besonders Soderstrom und Du Bois (300)]. Doch gibt es zahlreiche Ausnahmen von dem eben beschriebenen Verhalten. Der Fieberanstieg kann mit Schweißausbruch erfolgen, der Fieberabfall trotz exzessiven Schweißens ausbleiben, oder andererseits eintreten, ohne daß es zur Vermehrung der extrarenalen Wasserausscheidung kommt. Die Regulationsanomalie des Wärmehaushalts, die das Fieber darstellt, kann ihr Ziel auf verschiedene Weise erreichen, durch Beeinflussung sowohl der Produktion als der Abgabe.

Im Einzelfalle spielen wohl gerade bei den fieberhaften Infektionskrankheiten besondere, nicht-wärmeregulatorische Ursachen für das Verhalten der extrarenalen Ausscheidung eine entscheidende Rolle. Das gilt z. B. für die Schweiß- der Tuberkulösen und der Polyarthritiker [von Schrötter (272), Schwenkenbecher (278)]. Oft werden auch die absoluten, in einem Schweißausbruch abgegebenen Wassermengen überschätzt. So war z. B. in einem Fall von Staehelin [(305, 306)] die 12stündige extrarenale Wasserausscheidung trotz Nachtschweiß nicht vermehrt und überhaupt keine deutliche Beziehung zum Energiehaushalt nachweisbar. Dies ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß die Abgabe nachher entsprechend eingeschränkt wird.

Doch sind unsere Kenntnisse über die hier kurz erwähnten Fragen offenbar noch sehr lückenhaft. Vielleicht werden sich gerade hier auch nähere Beziehungen zum Wasserhaushalt ergeben.

Zusammenfassung. Die wärmeregulatorische Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung. In den vorhergehenden Kapiteln sind die Situationen geschildert worden, in denen die extrarenale Wasserausscheidung als wärmeregulatorischer Faktor in Erscheinung tritt. Daß sie einen wärmeentziehenden Vorgang darstellt, mußte allen Forschern klar sein, nachdem durch Lavoisier und Séguin gezeigt worden war, daß die ausgedünstete Substanz in der Hauptsache aus Wasser besteht. Die Möglichkeit, die extrarenale Wasserausscheidung nicht nur als wärmeentziehenden, sondern als wärmeregulatorischen Vorgang aufzufassen, war jedoch erst durch den Nachweis gegeben, daß ihr zahlenmäßiges Verhalten sich genau dem Energiehaushalt des Organismus anpasst. Oben ist betont worden, daß die Voraussetzung für diesen Fortschritt offenbar in der energetischen Betrachtungsweise der stofflichen Vorgänge gelegen war. Denn wie sollte man in der energetischen Wirkung eines Vorganges sein bestimmendes Prinzip erkennen, bevor gezeigt worden war, daß Stoffumsatz und Ernährungsvorgänge nach energetischen Maßen geordnet sind.

Wenn aber die extrarenale Wasserausscheidung tatsächlich ein Vorgang ist, der den oben beschriebenen Veränderungen der Wärmeproduktion und Wärme-

abgabe entsprechend den Notwendigkeiten des Energiehaushaltes folgt, so geht daraus schon mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß sie eine aktiv regulierte Funktion, „nicht Spielball der Umgebung“ ist (Rubner). Solange man sie nur nach Gramm statt nach Calorien maß, wäre die Annahme, daß sie ein physikalischer, passiver Vorgang und ihre Größe durch die Umgebungsverhältnisse bedingt sei [Edwards (87)], möglich gewesen. Dennoch wurde diese Auffassung schon damals abgelehnt (Weyrich). Dagegen mußte ihr nach calorischem Maß geordnetes Verhalten es an sich schon unwahrscheinlich machen, daß sie unter dem Einfluß der Außenbedingungen den physikalischen Gesetzen der Verdunstung folgt, die Beziehungen anderer als thermischer Art wiedergeben.

Das Wesen der extrarenalen Wasserausscheidung.

Allerdings mußten gewisse Punkte in dem Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung zu den Außenbedingungen hinsichtlich Temperatur und relativer Feuchtigkeit enge physikalische Beziehungen zu diesen als möglich erscheinen lassen. Darauf hat Rubner (237) selbst hingewiesen. Aber er hat schon an dem Beispiel des Einflusses der relativen Feuchtigkeit gezeigt, daß diese Beziehungen nur scheinbar direkte sind, und daß sich die quantitativen Verhältnisse der extrarenalen Wasserausscheidung, genauer untersucht, anders verhalten, als man auf Grund der physikalischen Verdunstungsgesetze annehmen müßte. Er wies nach, daß die relative Feuchtigkeit der Umgebungsluft nicht direkt das Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung bestimmt, sondern offenbar durch die Beeinflussung des Wassergehaltes der hygroskopischen Körperbedeckung die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung modifiziert und auf diesem Umwege, indirekt, den Organismus zur entsprechenden Regulierung der extrarenalen Wasserausscheidung veranlaßt.

Wenn man den heutigen Stand des Problems betrachtet und als erstes die Hautwasserabgabe berücksichtigt, so muß man zunächst feststellen, daß sich die Diskussion darüber, ob die extrarenale Wasserausscheidung einen „physikalischen“ oder einen aktiv regulierten Prozeß darstellt, nur auf ihren insensiblen Anteil erstrecken kann. Soweit sie in tropfbar flüssiger Form als Schweiß erscheint, wird natürlich von keiner Seite ein Zweifel daran geäußert, daß es sich dabei um einen physiologischen Vorgang, um eine „Sekretion“ handelt, die nichts mit physikalischen Gesetzen zu tun hat. Anders bei dem insensiblen Anteil. Oben (S. 692 ff.) wurde auf die unzulässige Verquickung dieses Problems mit der Frage nach der Quelle der insensiblen Hautwasserabgabe hingewiesen. Man muß daran festhalten, daß die Anerkennung einer von den Knäueldrüsen unabhängigen Hautwasserabgabe nicht die Anerkennung ihrer physikalischen Natur einschließt.

Das Wesen der Hautwasserausscheidung.

Loewy (159) [s. auch Barratt (32, 33)] hat die wichtige Tatsache betont, daß zwischen der Wasserabgabe eines begrenzten Hautbezirkes und der Umgebungstemperatur keine direkte Beziehung besteht, und hat daraus geschlossen und durch weitere Beobachtungen und Versuche bewiesen, daß der Zustand

der Haut für die Größe der Abgabe entscheidend ist. Sowohl diese Auffassung als auch die Formulierung, die den Zustand des Hautorgans als den bestimmenden Faktor bezeichnet, ist von der Schwenkenbecherschen Schule [Moog (191, 192, 193), Eimer (89)] anerkannt worden. Dennoch wenden sie sich gegen Loewy, insofern er diese von dem Zustand der Haut abhängige Wasserabgabe einen physikalischen Vorgang nennt. Bei der prinzipiellen Wichtigkeit der Frage sei es erlaubt, auf diese Dinge etwas näher einzugehen. Es wird sich zeigen, daß der Versuch, die Grundlagen, auf die sich die differenten Auffassungen der Autoren stützen können, klarer herauszuarbeiten, die Entscheidung erleichtern wird.

Offenbar wird Loewy, wenn er die insensible, nichtsekretorische Hautwasserabgabe als physikalisch bezeichnet, obwohl er selbst ihre Abhängigkeit von dem Zustand der Haut betont, von folgender Überlegung bestimmt. Dadurch daß nicht nur die thermischen Faktoren der Atmosphäre, sondern auch, und zwar sehr wesentlich, der Zustand der Haut die nichtsekretorische Abgabe beeinflusst, folgt noch nicht, daß die physikalische Natur des Vorgangs abzulehnen ist. Denn mit dem wechselnden Zustand der Haut ist nur ein neuer, den Vorgang komplizierender Faktor in die Betrachtung eingeführt, insofern die Oberfläche, auf die die Atmosphäre einwirkt, nicht als eine stets gleiche Verdampfungsfläche angesehen werden darf.

Es kommt darauf an, in welcher Hinsicht sich der Zustand der verdampfenden Fläche ändert. Loewy nimmt an, daß sich die entscheidenden Zustandsänderungen an der Hauttemperatur abspielen. Alles, was aus äußeren und inneren Gründen die Hauttemperatur ändert, ändert die Hautwasserabgabe. „Alles, was die Temperatur der Haut erniedrigt, setzt die Wasserabgabe herab, was sie steigert, erhöht sie“ [Loewy (159)].

Man versteht nun die Berechtigung der Loewyschen Terminologie. Die Regulation der Hautwasserabgabe erfolgt nach ihm über die Regulierung der Hauttemperatur. Gewiß ist die Regulation der Hauttemperatur ein physiologischer, aktiv gesteuerter Vorgang. Man könnte also unter diesem Gesichtspunkt auch die physiologische Natur der Hautwasserabgabe verteidigen. Dennoch muß man zugeben, daß man dadurch, daß man in die Formel für die Größe der Hautwasserabgabe den Faktor der Temperatur der verdampfenden Fläche einführt, nur einer selbstverständlichen physikalischen Forderung Genüge leistet (s. S. 702), und daß die Hautwasserabgabe als physikalischer Vorgang erklärt wäre und mit Recht so bezeichnet werden könnte, wenn ihr Verhalten in der Tat nach der Einführung dieses neuen Faktors völlig den bekannten physikalischen Gesetzen entsprechen würde. Das Merkmal des Physiologischen, aktiv Regulierten haftete dann nicht mehr dem eigentlichen Prozeß der Wasserverdampfung an, sondern den Temperaturvariationen der Haut.

Die Wichtigkeit des Zustandes der Haut für die Größe der Wasserdampf-abgabe ist nicht zu bestreiten. Wohl aber ist es zweifelhaft, ob sich die Zustandsänderungen des Hautorgans mit den Änderungen der Hauttemperatur ersthöpfen. Ob die Berücksichtigung des Faktors der Hauttemperatur die Hautwasserabgabe restlos in einen physikalischen Prozeß auflösen läßt, hängt von der Möglichkeit ab, nunmehr alle Varianten ihres Verhaltens auf diese

Weise theoretisch zu erklären und die Erklärung mit den tatsächlichen Beobachtungen in Einklang zu bringen.

Schon Loewy selbst hielt es für notwendig, außer dem Moment der Hauttemperatur noch andere Faktoren heranzuziehen. Denn die regionären Verschiedenheiten bleiben auch bestehen, wenn entsprechende Differenzen der Hauttemperatur nicht mehr vorliegen können (z. B. bei Außentemperaturen von 28° — 29°).

In diesem Zusammenhang ist es interessant, auf die Rechnung hinzuweisen, die Durig, Neuberg und Zuntz (85) im Anschluß an die Loewyschen Untersuchungen ausgeführt haben. Sie versuchen, die Willebrandschen Zahlen für die Hautwasserabgabe bei Außentemperaturen von 12° — 28° und die von Loewy bei der Untersuchung von Zuntz erhaltenen Werte nur unter der Annahme zu erklären, daß die Änderung der Hauttemperatur durch Änderung der Dampfspannung die Größe der Wasserdampfabgabe bestimmt hätte. Sie müssen zu diesem Zwecke eine Variationsbreite der mittleren Temperatur der Gesamtoberfläche von 12° — 27° bzw. 14° — 27° im Anschluß an die wechselnde Umgebungstemperatur postulieren, um die Wasserdampfabgabe als Funktion der Dampfspannung der verdampfenden Oberfläche erklären zu können.

Darin kann man ihnen jedoch nicht folgen. Denn daß die mittlere Hauttemperatur in einer Umgebungstemperatur von 12° bis auf 12° sinkt, trifft nicht zu. Umgekehrt kann man gerade, wenn man die tatsächliche Schwankungsbreite der mittleren Hauttemperatur berücksichtigt, aus ihrer Rechnung den Schluß ziehen, daß die im Gefolge von Änderungen der Hauttemperatur möglicherweise eintretende Dampfspannungsänderung bestimmt nicht ausreicht, um die Änderung der Hautwasserabgabe quantitativ zu erklären [s. auch Ikeuchi und Kuno (127), Tedesco (315)].

Man kann noch folgende Überlegungen hinzufügen. Die regionären Differenzen der Hautwasserabgabe betragen nach Loewys eigenen Versuchen 900—1500% (s. S. 697). Um solche Differenzen allein durch verschiedene Hauttemperaturen zu erklären, müßte man Stellen mit Temperaturen unter Null annehmen (Dampfspannung bei der höchsten möglichen Temperatur von 37° 46 mm Hg, bei 0° 4,6 mm Hg), was natürlich der Wirklichkeit nicht entspricht.

Ferner stimmt die Temperaturtopographie der Haut in keiner Weise mit der topographischen Verteilung der Hautwasserabgabe überein, ja widerspricht ihr geradezu in vielen Punkten. So wird z. B. in der Bauchmitte die geringste Wasserabgabe gefunden (s. S. 697), obwohl sie zu den wärmsten Hautstellen gehört [Benedict (44, 53), Cobet (73)].

Weiter können hier die Beobachtungen über die Hautwasserabgabe in großen Höhen angeführt werden. Es ist zumal durch die neueren zuverlässigen Bestimmungen der 24stündigen Menge bekannt, daß die Hautwasserabgabe in großen Höhen erheblich sinkt (s. S. 707). Wären nur physikalische Gesetze und die Hauttemperaturen maßgebend, so müßte man zur Erklärung der Tatsache, daß die Hautwasserabgabe trotz sinkendem Luftdruck abnimmt, eine entsprechende Abnahme der mittleren Hauttemperaturen fordern. Diese Annahme widerspricht jedoch der Erfahrung.

Übrigens geht aus den Messungen der Hauttemperaturen, die Eimer (90) im Hochgebirge zugleich mit der Bestimmung der Wasserabgabe vorgenommen

hat, direkt hervor, daß die Verringerung der Hautwasserabgabe viel erheblicher ist, als sie — selbst gleiche Außenbedingungen vorausgesetzt, was nicht zutrifft — nach der der festgestellten Temperaturabnahme entsprechenden Abnahme der Dampfspannung sein dürfte.

Ebenso müßte c. p. bei stärkerer Luftbewegung die Hautwasserabgabe zunehmen. Sie nimmt jedoch in mittleren Temperaturen ab (s. S. 706) oder wird kaum beeinflusst [Benedict und Benedict (58)]. Um den fördernden Einfluß der Luftbewegung allein durch Temperaturänderung der Haut auszugleichen, müßte ein beträchtliches Absinken der mittleren Hauttemperatur erfolgen. Das ist jedoch nicht der Fall. In einer Umgebungstemperatur von 25° sank die mittlere Temperatur der nackten Haut unter dem Einfluß eines starken Windes nur von 31,5° auf 29,2° [Benedict (44, 45)] (Dampfspannung bei 31,5° 34,4 mm Hg, bei 29,2° 30,13 Hg).

Umgekehrt kann es unter Umständen zu einer Senkung der mittleren Hauttemperatur kommen, obgleich die Hautwasserabgabe bestimmt erheblich ansteigt. Benedict (45) fand bei Anstrengungen, die etwa einer 300 prozentigen Erhöhung des Stoffwechsels entsprachen, also sicherlich zu einer erheblichen Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung führten, unter sonst gleichen Bedingungen (der Faktor der Luftbewegung konnte ausgeschaltet werden) regelmäßig ein mäßiges Absinken der mittleren Hauttemperatur.

Aus diesen Erwägungen geht hervor, daß die möglichen Änderungen der Hauttemperatur, so wichtig sie zweifellos sind und so oft sie in paralleler Richtung mit der Kurve der Hautwasserabgabe verlaufen mögen, nicht ausreichen, um alle Erscheinungen zu erklären. Die erwähnten Beispiele beweisen zwingend, daß wir zur Zeit die Hautwasserabgabe noch nicht nach physikalischen Gesetzen erklären können. Bei Berücksichtigung aller für die physikalische Erklärung in Betracht kommenden Faktoren, d. h. sowohl der atmosphärischen Bedingungen als der Temperaturverhältnisse der Haut, bleibt noch ein Rest von Erscheinungen übrig, der nur begriffen werden kann, wenn man annimmt, daß der letzten Endes physikalische Vorgang der Wasserverdunstung (s. S. 693) durch physiologische Regulation modifiziert und entscheidend bestimmt wird. Sicher ist, daß die physiologische Regulation sich nicht auf die Temperaturänderung der Haut beschränken kann. An welchem Mechanismus diese physiologische Regulation außer der Hauttemperatur angreifen kann, ob sie sich auf die anatomische Beschaffenheit der inneren Hautschichten [Loewy (159)] oder auf ihren Fettüberzug [Unna (319, 320), Cramer (77), Barratt (34), Wolpert (347), Loewy (159, 164)] oder auf den Flüssigkeitsnachschub aus dem Gewebe erstreckt [Eimer (89)], kann von uns, solange wir nur das Resultat der Regulation messen können, nicht entschieden werden.

Es ist am einfachsten, der Eimerschen Auffassung zu folgen. Von der äußersten feuchten Fläche verdampft durch die trockenen obersten Schichten hindurch nur soviel Wasser, wie vom Gewebe geliefert wird. Die Außenbedingungen haben nur einen geringen direkten Einfluß auf diesen Prozeß. Seine entscheidende Regulierung erfolgt in den tieferen Hautschichten durch Drosselung und Förderung des Flüssigkeitsnachschubes. Etwas Sicheres über das offenbar sehr komplizierte Neben- und Nacheinander von Vorgängen, die diese Flüssigkeitsbewegung ausmachen, und über seine Regulierung [Korányi (140),

Grüner (105), Róth (235), Heineke (116), Schwenkenbecher (282), Heller (118)] wissen wir jedoch nicht.

Das Wesen der Atmungswasserausscheidung.

Auf den vorhergehenden Seiten ist die Frage nach dem Wesen der Hautwasserabgabe in den Vordergrund gestellt worden. Bezüglich der Abgabe durch die Atmung liegen die Dinge viel einfacher. Die Regulation des mit der Atmung abgegebenen Wassers stellt sich nach unseren jetzigen Kenntnissen folgendermaßen dar.

Die ausgeatmete Luft ist fast immer ganz mit Wasserdampf gesättigt. Dennoch hängt die abgegebene Wassermenge nicht etwa, wie man daraus folgern könnte, nur von dem Wassergehalt, das ist von der Temperatur und der relativen Feuchtigkeit der eingeatmeten Luft ab. Denn die Temperatur der Expirationsluft beträgt nicht, wie man früher glaubte, 37° , sondern ist erheblich niedriger. Aus diesem Grunde hat man auch früher die Menge des mit der Atmung abgegebenen Wassers stets zu hoch geschätzt (s. S. 684).

Schon früher ist die Ansicht geäußert worden, daß die Expirationsluft nicht immer für die Körpertemperatur mit Wasser gesättigt sei [Moleschott (187), Rubner (241), weitere Angaben bei Liljestrand und Sahlstedt (157)]. Doch erst Galeotti (98) hat bewiesen, daß die Wasserdampfmenge der ausgeatmeten Luft in der Regel nur 78% der der Körpertemperatur entsprechenden vollen Sättigung entspricht. Loewy und Gerhartz (165, 166) haben gezeigt, daß dies darauf beruht, daß die Temperatur der Ausatemluft viel niedriger ist, als man bis dahin angenommen hatte. Sie schwankte zwischen $32,5^{\circ}$ und $33,5^{\circ}$, höchstens 34° , und war bei Mundatmung höher als bei Nasenatmung. Für diese Temperaturen bedeuteten die von Galeotti erhaltenen Werte fast volle Sättigung. Diese Befunde sind später wiederholt bestätigt worden (Galeotti und Mitarbeiter (99, 102), Azzi, Viale, Osborne (214), Liljestrand und Sahlstedt (157)).

Benedict, der sie zunächst anzweifelte (39), gelang es, die Temperatur der Atmungsluft in den verschiedenen Phasen der Atmung graphisch zu registrieren (45). Es ergab sich, daß eine charakteristische Temperaturkurve existiert. Die Temperatur ist am höchsten kurz nach Beginn der Expiration. Er betont auf Grund seiner Versuche, daß man nur von einer mittleren Temperatur der gesamten ausgeatmeten Luft sprechen könne.

Die Temperatur der ausgeatmeten Luft ist also keine Konstante. Sie schwankt sowohl mit der Temperatur und der Menge der eingeatmeten Luft als auch mit der Temperatur der Schleimhäute der Atmungswege. Insoweit die Blutversorgung der letzteren auf reflektorischem Wege durch Hautreize [Bäder, Hitze, Kälte: Azzi (19, 23, 22)] oder auf andere Weise [Medikamente, Alkohol, Tee, Wasserzufuhr: Azzi (17, 19, 23, 20, 24)] oder schließlich durch krankhafte Zustände [Fieber: Azzi (18, 21, 23)] beeinflußt wird, wird c. p. auch die Menge des ausgeatmeten Wassers schwanken.

Man kann also feststellen, daß die Möglichkeit zu einer gewissen Regulierung der Menge des Atmungswassers vorhanden ist. Doch kann es sich nicht um erhebliche Beträge handeln. Wenn man als tägliches Atemvolumen den hohen Wert von 10 cbm (pro Minute $7\text{ l} : 7 \times 60 \times 24 = 10080\text{ l} = 10\text{ cbm}$)

rechnet und die aktive Regulationsbreite der mittleren Temperatur der ausgeatmeten Luft von den Extremen 36° und 31° begrenzt sein läßt, würde die Differenz der Wasserdampfmenge, die auf diese Weise durch aktive, physiologische Regulation bedingt werden könnte, noch nicht 100 g pro die betragen (Dampfgewichtsmaximum pro cbm: für $31^{\circ} = 31,8$ g, für $36^{\circ} = 41,39$ g, $414 - 318 = 96$). Diese aktive Regulationsmöglichkeit des Atmungswassers besitzt also mehr prinzipielles als praktisches Interesse. Für die Bilanz der extrarenalen Wasserausscheidung stellt das Atmungswasser doch im wesentlichen nur eine gegebene, fast starre Größe dar.

Die quantitative Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zum Stoffwechsel.

In den vorhergehenden Abschnitten wurde die wärmeregulatorische Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung ausführlich gewürdigt. Dabei wurde der Hauptwert gelegt auf die Schilderung des Grundsätzlichen im Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung unter den verschiedenen Bedingungen, die für die Wärmeregulation in Betracht kommen. Da dies geschehen konnte, ohne die Darstellung mit vielen Zahlen zu belasten, wurde absichtlich darauf verzichtet, das quantitative Ausmaß der Reaktionen der extrarenalen Wasserausscheidung nach den Angaben der Literatur für die einzelnen Situationen genauer mitzuteilen. Um die prinzipielle Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zu den behandelten Faktoren darzustellen und zu diskutieren, genügte es vollkommen, nach Voranstellung einiger Durchschnittszahlen für die mittlere Größe der extrarenalen Wasserausscheidung ihr Verhalten nach der Richtung (oben oder unten) und annähernden Größe zu charakterisieren.

Darüber könnte die Erwägung zu kurz kommen, ob die extrarenale Wasserausscheidung als wärmeregulatorische Funktion nicht eine engere zahlenmäßige Beziehung zu den Faktoren des Wärmehaushalts besitzt. Wenn man sein Hauptaugenmerk nur auf die Schwankungen der extrarenalen Wasserausscheidung unter den verschiedenen äußeren und inneren Einflüssen und auf deren gegenseitige Interferenz richtet, so ist es vielleicht schwer, in der Vielfältigkeit der Zahlen und Zustände eine regelmäßige, quantitative Beziehung zu erkennen. Das mag der Grund dafür sein, daß erst so relativ spät [Benedict und Root (57) 1926] spezielle Untersuchungen über die zahlenmäßige Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung vom Stoffwechsel angestellt wurden.

Im Grunde war doch die Frage recht naheliegend, ob nicht die extrarenale Wasserausscheidung unter gleichen Außenbedingungen (hinsichtlich Temperatur, relativer Feuchtigkeit usw.) ein regelmäßiges Verhalten zeigt, bzw. ob nicht ihren von inneren Gründen diktierten Variationen bei gleichen Außenbedingungen irgendein zahlenmäßiges Gesetz zugrunde liegt.

Fragt man zunächst theoretisch, welche Beziehung überhaupt erwartet werden kann, so wird man folgendes sagen können.

Die Zugehörigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung zur Wärmeregulation beruht auf ihrer Beteiligung an der Wärmeabgabe. Sie entführt die abzugebende

Wärme zusammen mit Strahlung und Leitung. Unter gleichmäßigen Außenbedingungen wäre daher zunächst zwischen Gesamtwärmeabgabe und Größe der extrarenalen Wasserausscheidung eine geregelte Beziehung denkbar. Da jedoch die Wärmeregulation nur den aus Wasserverdunstung, Strahlung und Leitung zusammengesetzten Gesamtbetrag der abgegebenen Wärme den Notwendigkeiten des Körpers anzupassen bestrebt ist, würde eine gesetzmäßige Abhängigkeit des einen Postens, der extrarenalen Wasserausscheidung, von der Wärmeabgabe voraussetzen, daß nicht noch andere, innere, nicht aus dem Wärmehaushalt stammende Einflüsse oder selbständige, vital bedingte Schwankungen der Abgabe durch Strahlung und Leitung die extrarenale Wasserausscheidung modifizieren.

Die abgegebene Wärme kann gleich sein der produzierten Energie, nämlich dann, wenn weder Wärme bei Erhöhung der Körpertemperatur gespeichert, noch Energie als freie, mechanische Energie in Form von Arbeit abgegeben wird.

Man könnte also auf Grund der wärmeregulatorischen Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung a priori zwar eine quantitative Beziehung zur Wärmeabgabe erwarten, zur Energieproduktion, bzw. zum Stoffwechsel dagegen nur unter gewissen Einschränkungen, die sich aus dem obigen ergeben. Denn es ist klar, daß weder der Teil der Energieproduktion, der als Wärme zurückgehalten wird, noch der, der nicht als Wärme auftritt, die Wärmeregulation, bzw. die Wasserdampfabgabe, als Hilfsmittel, das der Wärmeregulation zur Verfügung steht, beanspruchen kann.

Insofern die Größe des Stoffwechsels abhängig ist von den Eigenschaften des Körpers, als da sind Oberfläche, Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht usw., könnte ferner eine — wenn auch indirekte — quantitative Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von diesen Faktoren in den Bereich der Möglichkeit gezogen werden.

Extrarenale Wasserausscheidung und Grundumsatz nach den Untersuchungen von Benedict und Root.

In der Tat sind die Beziehungen der extrarenalen Wasserausscheidung zu den erwähnten Faktoren seit den Anfängen der Calorimetrie wiederholt rechnerisch verfolgt worden. Doch ist das große Zahlenmaterial, das dabei erhalten wurde, nicht unter der Perspektive einer in ihm möglicherweise enthaltenen positiven Korrelation zwischen Stoffwechsel und extrarenaler Wasserausscheidung betrachtet worden. Dieses Ziel ist erst von den aus neuester Zeit stammenden Untersuchungen von Benedict und Mitarbeitern (41, 42, 43, 45, 56—59) angestrebt worden. Diese Untersuchungen haben nun tatsächlich das bemerkenswerte Resultat ergeben, daß zwischen der extrarenalen Wasserausscheidung und dem Stoffwechsel eine enge Beziehung besteht. Benedict und Root fanden, daß unter mittleren konstanten Umgebungsbedingungen die Größe der Perspiratio insensibilis eine Funktion der Energieproduktion ist, und daß die Beziehungen der beiden zueinander soweit festgelegt werden können, daß sich bei Kenntnis der einen die zugehörige Größe der anderen vorhersagen läßt. Ich teile im folgenden die von ihnen für die einstündige extrarenale Wasserausscheidung angegebene Tabelle mit (Tab. 5).

Tabelle 5. Nach Benedict - Root.

Stündliche Perspiratio insensibilis in g	24 stündige Wärme- produktion in Cal.	Stündliche Perspiratio insensibilis in g	24 stündige Wärme- produktion in Cal.
14	900	38	1655
16	965	40	1715
18	1028	42	1775
20	1090	44	1840
22	1155	46	1900
24	1215	48	1965
26	1280	50	2025
28	1345	52	2085
30	1405	54	2145
32	1470	56	2210
34	1530	58	2275
36	1590	—	—

Sie entspricht folgender Kurve (Abb. 2).

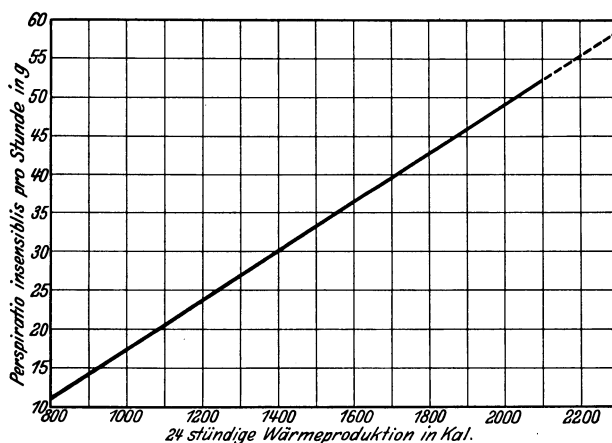


Abb. 2. Nach Benedict and Root.

Diese Zahlen beziehen sich auf den Grundumsatz. Sie besagen, daß die Unterschiede der extrarenalen Wasserausscheidung bei verschiedenen Personen im Zustand der Ruhe und Nahrungskarenz bei gleichen mittleren Außenbedingungen den Differenzen des Stoffwechsels entsprechen und zwar auf Grund einer bestimmten, eben von der Tabelle wiedergegebenen, quantitativen Ordnung. Viele der oben berichteten Tatsachen, z. B. die Vermehrung der extrarenalen Wasserausscheidung beim Morbus Basedow, die Erniedrigung beim Myxödem, beim Fasten usw., sind dadurch in ihren Größenverhältnissen ohne weiteres geklärt. Die extrarenale Wasserausscheidung erscheint danach für jedes Individuum als Größe relativer Konstanz, gleich dem Grundumsatz, so daß diesem der analoge, nach dem Vorgang von Benedict und Root auf die einstündige Abgabe bezogene „Grundwert der extrarenalen Wasserausscheidung“ an die Seite gestellt werden kann. Wie die abgegebenen Kohlensäure- und aufgenommenen Sauerstoffmengen der Größe des Energieumsatzes direkt durch ihre

stoffliche Beziehung zugeordnet sind, so die extrarenale Wasserausscheidung durch ihre funktionelle Beziehung. Das Wesentliche ist der Umstand, daß die Art der Korrelation, die für den Organismus in einer Umgebung von Körpertemperatur gilt, in der die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung aufhört und nur noch durch Wasserverdunstung erfolgen kann, auch für niedrigere Umgebungstemperaturen zutrifft.

Extrarenale Wasserausscheidung und Stoffwechsel nach früheren Untersuchungen.

Bevor auf die praktische Bedeutung dieser Benedict-Rootschen Resultate und auf einige damit zusammenhängende methodische Fragen näher eingegangen wird, mögen den oben erwähnten, in der Literatur vorhandenen Zahlen, die das Verhältnis der extrarenalen Wasserausscheidung zu den in direkter oder indirekter Abhängigkeit vom Stoffwechsel stehenden Größen ausdrücken, einige Bemerkungen gewidmet werden.

Es ist grundsätzlich interessant, daß es möglich ist, mit jenen seit langem und oft rechnerisch bestimmten Zahlen eine den Benedict-Rootschen Angaben entsprechende Beziehung zu konstruieren. Ich begnüge mich hier mit der Besprechung der prinzipiell wichtigen Punkte [Näheres s. Heller und Schwarz (122)].

Zuerst sei der sehr häufig berechnete Quotient Wärmeabgabe durch Verdunstung zu Gesamtwärmeabgabe einer Betrachtung unterzogen.

Rubner (240) hat als erster (1896) in der Bilanz der Wärmeökonomie eines ruhenden Mannes bei mittlerer Temperatur und mittlerer relativer Feuchtigkeit den auf die extrarenale Wasserausscheidung treffenden Anteil der Wärmeabgabe zu rund 21% angegeben. Aus dem „Entwärmungsquotienten“, d. i. dem Verhältnis der Kohlensäureproduktion zur Wasserdampfabgabe, berechnete er den Anteil der letzteren an der Wärmeabgabe bei verschiedenen Umgebungstemperaturen (246). Er fand ihn bei 15°—20° = 16,7% und bei 25°—30° = 30,6%.

Über diesen Quotienten: Calorien durch Verdunstung zu Gesamtcalorienabgabe existieren in der späteren Literatur eine sehr große Zahl von Beobachtungen [s. die ausgedehnten Zahlenreihen in den Arbeiten von Atwater, Benedict und Mitarbeitern; die erste auf ihn bezügliche Angabe findet sich (13) 1902; Soderstrom and Du Bois (300), ferner Staehelin (307), Hellesen (123), Jean Meyer (182, 227), Levine (150) u. a.]. Im allgemeinen bewegte er sich unter mittleren Bedingungen etwa zwischen 20 und 30%. Bei Säuglingen und Kindern wurden zum Teil höhere und stärker schwankende Zahlen gefunden [Rubner und Heubner (251, 252), Jean Meyer (182, 227)]. Das ist vielleicht auf Gründe zurückzuführen, die erst im letzten Kapitel erörtert werden können.

Es liegt nun auf der Hand, daß alle diese Beobachtungen in der Feststellung eines unter irgendwelchen Außenbedingungen konstanten Verhältnisses zwischen Wärmeabgabe und extrarenaler Wasserausscheidung in principio schon das Ergebnis der Benedict-Rootschen Arbeit enthalten. Denn wenn ein derartiger Quotient existiert, so ist es, wie leicht einzusehen ist, ohne weiteres möglich, aus einer gegebenen Größe die zugehörige andere zu berechnen.

Das heißt bei Kenntnis der Größe der extrarenalen Wasserausscheidung ergibt sich die entsprechende Gesamtenergieabgabe und umgekehrt.

So selbstverständlich diese Folgerung uns erscheint, so weit entfernt war man damals, sie zu ziehen. Rubner hat sogar bemerkenswerterweise zunächst unter Nichtachtung seiner eigenen Befunde eine gesetzmäßige quantitative Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zur Wärmeabgabe negiert [Rubner und Heubner (251—252)]. Die Begründung, die er für diese ablehnende Haltung gab, führt uns zur Erörterung der anderen in diesem Zusammenhang wichtigen Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung, die nicht weniger oft berechnet worden ist, der Beziehung zur Oberfläche.

Rubner glaubte nämlich, daß die Wasserausscheidung für große und kleine Tiere für 1 kg fast gleich und daher pro Oberflächeneinheit sehr verschieden sei.

Er hatte gefunden:

Wasserdampf pro 1 kg in 24 Stunden.		
Mann, ruhend	70 kg	12,6 g
Hund.	30 kg	12,2 g
Hund.	12 kg	10,6 g
Hund.	4 kg	11,5 g
Meerschweinchen.	—	12,2 g

In Anbetracht der Tatsache, daß die Wärmeproduktion proportional der Oberfläche, nicht dem Gewicht ist, glaubte er, aus diesen Zahlen folgern zu müssen, daß es eine „irrig Vorstellung sei, wenn man meinte, die Stoffwechselforgänge bei Individuen verschiedener Größe müßten mit der Wasserdampfausscheidung in einem näheren Konnex stehen“. Dabei hatte er für den Säugling pro kg und 24 Stunden 38,2 g bzw. 44,4 g Wasserdampf gefunden gegenüber 12,6 g beim Erwachsenen.

Diese ablehnende Haltung ist jedoch von ihm selbst bald darauf berichtigt worden (245), was übrigens nicht gehindert hat, daß seine frühere Ansicht samt der Gewichtstabelle in ein neueres Übersichtsreferat [Rowntree (236)] aufgenommen wurde.

Er berechnete an einem größeren Material folgende Mittelzahlen der Wasserdampfabgabe für 1 qm Oberfläche (Tab. 6).

Tabelle 6. Nach Rubner.

	Gewicht in kg	Tempera- tur in Grad C	Relative Feuchtig- keit	Zahl der Versuche	Wasser pro 1 qm	Mittel
Säugling (Muttermilch) .	5	21	38	5	546	} 640
Säugling (Kuhmilch) . .	7 ¹ / ₂	20	42	7	735	
Knabe E.	26	23	57	4	718	} 658
Knabe O.	41	18	49	4	598	
Mann	52	14	etwa 50	1	518	} 518
Mann	58	—	—	4	590	
Mann	71	17	etwa 50	3	446	

Er erhielt also sehr gleichmäßige Werte und trug „nun kein Bedenken mehr, für den Menschen . . . die Wasserdampfabgabe in rechnerische Beziehung

zur Oberfläche zu bringen. Da auch der gesamte Energieumsatz sich so verhält, so folgt daraus, daß unter vergleichbaren Verhältnissen die Art der Wärmeabgabe dieselbe sein muß“ (245).

Die Berechnung der extrarenalen Wasserausscheidung pro qm Oberfläche findet sich in vielen späteren Arbeiten [bei Atwater und Benedict zuerst (14) 1903]. Sie ergab zum Teil etwa mit Rubner übereinstimmende, zum Teil nach oben und unten stärker abweichende Werte. Auch waren die Werte nicht immer konstant.

Jean Meyer (182, 183) hat in neuerer Zeit die extrarenale Wasserausscheidung direkt als Funktion der Oberfläche bezeichnet. Er erhielt für den Säugling, den Erwachsenen und das Meerschweinchen ungefähr den gleichen Wert pro Oberflächeneinheit.

Es ist erstaunlich, daß auch die Beschäftigung mit dieser Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zur Oberfläche, ja sogar ein Resultat, wie es Rubner erhielt, nicht zum genaueren Studium der Beziehung zwischen extrarenaler Wasserausscheidung und Stoffwechsel führte. Selbst Rubners oben wiedergegebene, wie man meinen sollte, unmittelbar auf den Kern des Problems abzielende Bemerkungen haben keine weiteren Folgen gehabt, obwohl doch, wie wohl nicht näher begründet zu werden braucht, in jedem Befund einer konstanten Beziehung zwischen extrarenaler Wasserausscheidung und Oberfläche ein direkter und deutlicher Hinweis auf die Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung vom Stoffwechsel gelegen ist. So mußte die Existenz einer quantitativen Beziehung zwischen Stoffwechsel und extrarenaler Wasserausscheidung, wenngleich sie in zahlreichen früheren Befunden vorweggenommen war, von Benedict und Root neu entdeckt und begründet werden.

Ermittlung und praktische Verwertbarkeit des Grundwertes der extrarenalen Wasserausscheidung.

Für die praktische Anwendung in der Klinik kommt selbstverständlich nur die indirekte Methode, die Ermittlung des Gewichtsverlustes, in Betracht, da die direkte Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung in der Respirationskammer schwieriger und umständlicher ist als die Gaswechseluntersuchung.

Benedict und Root empfehlen zwei Methoden. Die eine hat eine hochempfindliche Wage zur Voraussetzung und erlaubt, mit ihrer Hilfe in kurzfristigen viertelstündigen Versuchen sehr genaue Werte zu gewinnen. Man hat also, wenn man den Grundumsatz erfahren will, unter den gleichen Kautelen wie beim Gaswechselversuch, d. h. in der Regel morgens, in der Ruhe und mindestens zwölf Stunden nach der letzten Mahlzeit den Gewichtsverlust während einer Viertelstunde, am besten mehrfach zu bestimmen.

Die andere ist für den Fall gedacht, daß eine weniger empfindliche, z. B. nur auf 10 g genaue Wage zur Verfügung steht. Bei einem einstündigen Gewichtsverlust von 14—50 g würde sie natürlich in einem kurzfristigen Experiment eine zu hohe Fehlermöglichkeit bedingen. Es ist daher notwendig, die Versuchszeit zu verlängern. Benedict und Root schlagen vor, den nächtlichen Gewichtsverlust zu bestimmen, ein Verfahren, dessen sich Benedict schon früher [Benedict und Mitarbeiter (40, 52, 54—55)] für das Studium der Perspiratio insensibilis bedient hat. Es ist klar, daß bei einer über 8 oder mehr Stunden

sich erstreckenden Versuchszeit die nicht in der Ungenauigkeit der Wage gelegenen Fehlermöglichkeiten anderer Art nicht zu unterschätzen sind. Zu berücksichtigen sind vor allem die Nachwirkung der Nahrungszufuhr, die durch Verabfolgen einer calorienarmen Abendmahlzeit von möglichst geringer spezifisch dynamischer Wirkung und durch zeitliche Entfernung der ersten Wägung von dem Zeitpunkte der letzten Mahlzeit verringert werden muß, ferner der umsatzsteigernde Einfluß der während des Schlafes erfolgenden Muskelbewegungen und schließlich viele andere kleinere, schwer zu kontrollierende Unregelmäßigkeiten von seiten der Versuchsperson [Benedict und Mitarbeiter (54—55)]. Da man aus dem festgestellten Gewichtsverlust nur dann den Grundumsatz zu bestimmen hoffen kann, wenn der tatsächliche Umsatz während der Versuchszeit wirklich dem Grundumsatz entsprochen hat, so ergibt sich, daß das Urteil über die Verwendbarkeit der Methode der Nachtwägung durchaus an die Beantwortung der Frage gebunden ist, mit welcher Sicherheit man für die ganze Nacht eine dem Grundumsatz entsprechende Energieproduktion erwarten kann. Benedict und Root glauben, daß die während der Nacht den Umsatz steigernden und erniedrigenden Momente — Benedict nimmt an, daß der Umsatz im Schlaf unter den Grundumsatz sinkt, bekanntlich eine nicht allgemein anerkannte Ansicht — sich in der Regel etwa die Wage halten, so daß man als Summe tatsächlich ungefähr einen dem Grundumsatz entsprechenden Gewichtsverlust bestimmt. Aber dies erscheint doch zweifelhaft [Heller und Schwarz (122)].

Die praktische Bedeutung der Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung ist natürlich abhängig von dem Grad von Übereinstimmung, den Wärmeproduktion und extrarenale Wasserausscheidung zeigen. Benedict und Root halten ihn unter mittleren Außenbedingungen für recht groß. Sie stützen sich dabei auf zahlreiche Beobachtungen an Diabetikern und Basedowkranken, bei denen sich der direkt im Gaswechselversuch bestimmte und der auf Grund des Gewichtsverlustes vorhergesagte Grundumsatz gut deckten. Es ist für klinische Untersuchungen wichtig, daß es nicht unbedingt auf eine bestimmte Temperatur und relative Feuchtigkeit ankommt, sondern daß eine gewisse Bewegungsfreiheit gegeben ist. Die Temperatur soll etwa 23° betragen und 26° nicht überschreiten. Die relative Feuchtigkeit spielt in ihren gewöhnlichen Schwankungen im Zimmer überhaupt keine Rolle. Diese Vorschriften stimmen mit den Angaben von Jean Meyer (178—183) und de Rudder (253) überein.

Es ist selbstverständlich notwendig, über die besprochenen Verhältnisse möglichst umfangreiche Erfahrungen zu sammeln. Den Angaben von Benedict und Root liegt ein beträchtliches Material zugrunde. Doch ergänzende Untersuchungen liegen bis jetzt erst wenig vor.

Schwenkenbecher (283—284) hat mit der Methode der Nachtwägung eine Reihe von Versuchen zur Nachprüfung der Benedict-Rootschen Arbeit unternommen. Er weist zunächst mit Recht auf die prinzipiellen Einschränkungen hin, die diesem Verfahren der indirekten Schätzung des Umsatzes aus der extrarenalen Wasserausscheidung durch die Tatsache gesetzt ist, daß die extrarenale Wasserausscheidung nicht nur und jedenfalls nicht stets wärmereregulatorisch bedingt ist (s. unten). Überall da, wo man Grund hat, andere Einflüsse, vor allem von seiten des Wasserhaushalts anzunehmen, muß also der Versuch, aus der Größe der extrarenalen Wasserausscheidung die Größe des

Umsatzes zu erschließen, fehlschlagen. Die Nachprüfung selbst konnte im allgemeinen die Benedict-Rootschen Angaben bestätigen. Es zeigte sich zum Teil eine weitgehende Übereinstimmung des Gewichtsverlustes mit dem Grundumsatz, daneben wurden aber auch eine gewisse Zahl von Ausnahmen gefunden. Daran kann natürlich die Unzulänglichkeit der Methode schuld sein. Im ganzen hält Schwenkenbecher die Bestimmung des Gewichtsverlustes zur Ermittlung des Umsatzes nur für einen Notbehelf.

Heller und Schwarz (122) haben eine große Zahl von Nachwägungen ausgeführt. Auch ihre Resultate zeigen im Prinzip die Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zum Grundumsatz sehr deutlich. Es ist aber zu betonen, daß der Vergleich ihrer Zahlen mit der Benedict-Rootschen Tabelle erkennen läßt, daß die Werte bei ihnen nicht unerheblich höher liegen und daß die Streuung doch recht groß ist. Man muß sich jedoch hüten, auf die Abweichung der einzelnen Zahlen von der Benedict-Rootschen Tabelle einen zu großen Wert zu legen. Denn man muß bedenken, daß man mit der Methode der Nachwägung wahrscheinlich kein anderes Ergebnis erwarten kann. Es ist nicht zu übersehen, daß ihre methodische Unzulänglichkeit hier doch sehr ins Gewicht fällt. Man kann nicht hoffen, durch Nachwägungsversuche ein Urteil darüber zu erhalten, ob die Benedict-Rootschen Zahlen im einzelnen genau zutreffen. Das ist offenbar der Kompetenz der kurzfristigen Wägungen mit hochempfindlicher Wage vorbehalten, und es wäre sehr zu wünschen, daß sie bald in der Klinik in größerem Maßstabe aufgenommen würden.

Was jedoch auch die Nachwägungen bei genügend großer Versuchszahl ermöglichen müßten, wäre die Entscheidung, ob der wesentliche Inhalt der Benedict-Rootschen Angaben richtig ist. Als den wesentlichen Inhalt kann man aber die Behauptung betrachten, daß eine gesetzmäßige quantitative Beziehung zwischen Grundumsatz und extrarenaler Wasserausscheidung existiert, und man muß feststellen, daß diese Beziehung sich auch bei den Nachwägungen tatsächlich hat nachweisen lassen.

Dagegen muß man sich das Urteil über die Benedict-Rootschen Zahlen im einzelnen noch vorbehalten. Die Nachtversuche sind nicht geeignet, hierbei mitzusprechen. Aber die Betrachtung des in der Literatur enthaltenen Zahlenmaterials zeigt (s. unten), daß weitere Beobachtungen notwendig sind, wie übrigens Benedict und Root schon selbst betont haben.

Extrarenale Wasserausscheidung und Stoffwechsel bei Umsatzsteigerung.

Die praktische Bedeutung der Benedict-Rootschen Angaben erschöpft sich nicht mit der Möglichkeit, aus dem Gewichtsverlust den Grundumsatz vorherzusagen. Würde man sich damit begnügen, so hätte man in der Bestimmung des Gewichtsverlustes nur ein Verfahren, das den direkten Gaswechselversuch in der Regel kontrollieren und unter Umständen, wenn er nicht möglich wäre, ersetzen könnte. Die Benedict-Rootsche Tabelle führt vielmehr zu der weiteren Erwägung, ob ihre Aussage nur für den Grundumsatz gilt, bzw. ob nicht auch der durch Nahrungszufuhr und Muskeltätigkeit bewirkte Zuwachs der Energieproduktion in einer der Zahlengesetzlichkeit der Tabelle entsprechenden Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung zum Ausdruck kommt. Wäre dies der Fall, so würde sich daraus ein erheblicher Vorteil für die Klinik

ergeben. Da es relativ leicht gelingt, die gesamte 24stündige extrarenale Wasserausscheidung zu ermitteln, könnte man dann aus ihr die tatsächliche, gesamte 24stündige Energieproduktion erfahren, was bisher unbedingt einen regelrechten großen Stoffwechselfersuch erforderte und daher fast nie in der Klinik möglich gemacht werden konnte. Diese Möglichkeit würde eine wichtige Bereicherung unserer Kenntnisse erwarten lassen und wahrscheinlich von größerer Bedeutung werden als die Berechnung des Grundumsatzes, den man ja auf andere Weise verhältnismäßig einfach und sehr zuverlässig bestimmen kann.

Benedict hat in einer kurzen Notiz (43) und später in der ausführlichen Mitteilung mit Root (57) diese Anwendungsmöglichkeit der Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung schon erwogen. Seiner Meinung nach ist es unwesentlich, ob jemand während einer dem Grundsatz entsprechenden Energieproduktion oder nach Nahrungszufuhr bzw. während mäßiger Arbeitsleistungen, ja sogar im Fieber untersucht wird. Die Annahme sei gut begründet, daß der sorgfältig bestimmte Gewichtsverlust mit genügender Genauigkeit den Stoffwechsel während der Wägungsperiode anzeige.

Für diese Meinung hat er keine zahlenmäßigen Belege mitgeteilt. So plausibel sie nach dem vorhergehenden klingen mag, so darf man sich doch sicherlich nicht mit dieser Wahrscheinlichkeitsüberlegung begnügen. Es ist unbedingt notwendig, sich nach direkten experimentellen Beweisen umzusehen. Aus der Tatsache, daß sich unter mittleren Umgebungsverhältnissen die Art der Wärmeabgabe im Zustand der Ruhe und Nahrungskarenz gleich verhält, folgt nicht zwingend, daß dies auch im Zustand der Arbeit oder nach Nahrungszufuhr der Fall ist. Man muß bedenken, daß die Abgaben durch Strahlung und Leitung, als offenbar von der Hauttemperatur wesentlich beeinflusste Vorgänge, sich zwar in der Ruhe usw. gleichmäßig verhalten, bei Arbeitsleistung und Nahrung jedoch regellose, individuell und konditionell bedingte Schwankungen aufweisen und die extrarenale Wasserausscheidung in entsprechendem Sinne beeinflussen können.

Aber auch wenn man das letztere ausschließen könnte, kann es noch nicht als ausgemacht gelten, daß die Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung durch Leistung und Nahrungszufuhr nach derselben Kurve erfolgt, wie sie für die Werte, die den steigenden Grundumsatzzahlen zugeordnet sind, gefunden wurde.

Man muß sich jedoch klar machen, daß eine experimentelle Untersuchung dieser Fragen sehr erhebliche Anforderungen stellen würde, weil sie auf große Stoffwechselfersuche angewiesen wäre, in denen Wärmeproduktion und extrarenale Wasserausscheidung miteinander verglichen werden müßten. Man kann sich aber, wenigstens vorläufig, auch anders helfen, und zwar dadurch, daß man das in der Literatur niedergelegte Zahlenmaterial zur Entscheidung heranzieht. Es existieren eine große Zahl von Arbeits- und Nahrungsversuchen, in denen Calorienproduktion bzw. -abgabe und extrarenale Wasserausscheidung genau bestimmt worden sind. Wenn man die brauchbaren Untersuchungen auswählt, so kann man sich ein einigermaßen deutliches Bild von den fraglichen Verhältnissen machen.

Heller und Schwarz (122) haben diesen Weg eingeschlagen und aus der Literatur (7, 9, 11—14, 37, 39, 46, 47, 49, 51, 69, 300) über 2000 Einzelwerte für die Wärmeabgabe und die gleichzeitige Wasserdampfabgabe zusammengestellt (Einzelheiten s. in ihrer Arbeit).

Es wurden drei Gruppen ausgesondert. Die erste umfaßte alle Beobachtungen bei Ruhe und Nahrungskarenz, die zweite bei Nahrungszufuhr, die dritte die Arbeitswerte. Es ergab sich die wichtige Feststellung, daß in der Tat für alle drei Zustände die gleiche, positive Korrelation zwischen Stoffwechsel und extrarenaler Wasserausscheidung besteht. Die Bewertung der einzelnen, für die jeweilige Calorienproduktion erhaltenen Mittelzahlen stößt jedoch auf Schwierigkeit, vor allem deshalb, weil die durchschnittliche Abweichung ziemlich beträchtlich ist. Es kann aber kaum ein Zweifel daran bestehen, daß diese Abweichungen nicht in ihrem ganzen Umfang in der Natur der Sache begründet sind, sondern zu einem recht erheblichen Teil auf methodische Mängel zurückgeführt werden müssen.

Wenn also aus diesen Untersuchungen die Grundtatsache, daß eine regelmäßige, quantitative Beziehung zwischen Stoffwechsel und extrarenaler Wasserausscheidung auch bei der Umsatzsteigerung durch Nahrung und Muskeltätigkeit vorhanden ist, mit aller Evidenz hervorgeht, so wird man doch spezielle Folgerungen über das Niveau und den Verlauf der Kurve aus ihnen nicht ziehen dürfen. Man kann höchstens sagen, daß in dem wichtigsten Bezirk zwischen 1000 und 3000 Calorien die Kurven für Ruhe, Nahrung und Arbeit ähnlich verlaufen, und daß man daher, die Richtigkeit der Benedict-Rootschen Tabelle für den Grundumsatzwert vorausgesetzt, sie auch für die Zustände der Umsatzsteigerung entsprechend anwenden darf.

Für das Fieber existieren nur wenige verwertbare Zahlen [Soderstrom and Du Bois (300)]. Es braucht kaum gesagt zu werden, daß die Verhältnisse hier viel komplizierter liegen müssen. Darauf soll jedoch hier nicht näher eingegangen werden.

Man kann also das Ergebnis der erwähnten Untersuchungen erstens dahin formulieren, daß die für den Grundumsatz ausgesprochene quantitative Beziehung zwischen Stoffwechsel und extrarenaler Wasserausscheidung sich auch für die Umsatzsteigerungen durch Nahrung und Arbeit als gültig erwiesen hat.

Zugleich aber ist aus ihnen auch eine prinzipielle Bestätigung der quantitativ geordneten Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Höhe des Grundumsatzes mit Deutlichkeit herauszulesen. Die der Kategorie des Grundumsatzes entsprechende Gruppe der Ruhewerte zeigt unverkennbar das Fortschreiten der einstündigen extrarenalen Wasserausscheidung mit ansteigender Wärmeabgabe. Da diese Gruppe einen Umfang von 1002 Einzelwerten hat, kommt dem auf sie gestützten Urteil, soweit es Prinzipielles betrifft, eine erhebliche Sicherheit zu.

Für die absolute Höhe der Einzelzahlen wird dagegen die oben geäußerte Reserve in Kraft bleiben.

Ferner illustrieren jene Ergebnisse auf eine andere und nachdrückliche Art die oben vorgetragene und mehrfach begründete Behauptung, daß in der Tat schon vor Benedict und Root in den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen ein Material vorhanden war, das durchaus genügte, die quantitative Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung vom Stoffwechsel zu beweisen. Dies mag an einer Tabelle demonstriert werden, die das Mittel aller Werte, für Ruhe, Nahrung und Arbeit, enthält und hier gekürzt und vereinfacht angeführt wird (Tab. 7).

Tabelle 7. (Nach Heller und Schwarz.) Mittelzahlen aus 1936 aus der Literatur zusammengestellten Einzelwerten.

(Nach direkten Untersuchungen in der Respirationskammer. Die Werte beziehen sich also nur auf Wasser ohne die Differenz: Kohlensäure minus Sauerstoff.)

Extrarenale Wasserausscheidung in g pro Stunde	24 stündige Wärmeabgabe in Calorien	Zahl der Einzelwerte, auf die sich die Berechnung der Mittelzahlen stützt
16,0	700— 800	1
	800— 900	
16,2	900—1000	9
19,6	1000—1100	30
20,3	1100—1200	25
21,8	1200—1300	35
25,7	1300—1400	48
25,7	1400—1500	71
28,7	1500—1600	75
29,2	1600—1700	127
29,9	1700—1800	143
31,1	1800—1900	154
33,6	1900—2000	160
35,7	2000—2100	140
35,9	2100—2200	117
36,5	2200—2300	154
37,8	2300—2400	147
38,5	2400—2500	101
41,3	2500—2600	89
40,3	2600—2700	71
42,6	2700—2800	63
45,7	2800—2900	37
48,5	2900—3000	27
51,7	3000—3100	28
59,1	3100—3200	24
53,6	3200—3300	12
64,5	3300—3400	18
69,5	3400—3500	11
79,6	3500—3600	3
75,6	3600—3700	7
93,0	3700—3800	3
97,9	3800—3900	4
101,0	3900—4000	2
		1936

Auf eine Erörterung von Einzelheiten der Tabelle kommt es hier nicht an. Aber das Gesetz der prinzipiellen quantitativen Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung vom Stoffwechsel dürfte kaum überzeugender bewiesen werden können als durch diese Tabelle, in der infolge ihres großen Umfanges (1936 Werte) die Unregelmäßigkeiten der anderen Einzeltabellen verschwinden und der Anstieg der extrarenalen Wasserausscheidung fast gleichmäßig, proportional der Calorienzahl, erfolgt. Die Zahlen stammen sämtlich aus älteren Arbeiten, aus den Jahren 1899—1917.

Das Ergebnis dieses Kapitels zieht einige Konsequenzen nach sich. Denn da man nunmehr mit gutem Grund annehmen kann, daß auch bei den Steigerungen der Energieproduktion über den Grundumsatz hinaus die quantitative

Gesetzmäßigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung erhalten bleibt, so ist es künftig möglich und notwendig, die Werte für die extrarenale Wasserausscheidung nicht nur in absoluten Zahlen anzugeben, sondern sie auch stets auf den dem untersuchten Individuum zukommenden Grundwert zu beziehen, in der gleichen Weise, wie man es für die Wärmeproduktion längst durchführt. Dort wo man annehmen kann, daß die extrarenale Wasserausscheidung den Bezirk einer wärmeregulatorischen Funktion nicht überschreitet, wird durch die Angabe in Prozenten des Grundwertes ein tieferer Einblick in ihr Verhalten gewonnen. Der Vergleich der Ergebnisse verschiedener Versuche wird dann nicht mehr durch die Unterschiede der Versuchspersonen erschwert werden, sondern wird dadurch, daß die Resultate in einem allgemeinen Maß ausgedrückt sind, das die Beschränkung auf eine bestimmte Versuchsperson nicht mehr enthält, ein klares Urteil ermöglichen [Heller und Natanson (120—121)].

So konnten Heller und Natanson das Ergebnis ihrer Versuche folgendermaßen formulieren. Die mittlere extrarenale Wasserausscheidung betrug morgens nüchtern bei gewöhnlicher Bettruhe 138%, beim Übergang zu aufrechter Körperhaltung 174% des Grundwertes. Das würde entsprechen einem Stoffwechsel von 126%, bzw. 152% des Grundumsatzes.

Die Vorteile dieser Ausdrucksweise springen in die Augen.

Die Rückwirkung der wärmeregulatorisch bedingten extrarenalen Wasserausscheidung auf den Wasserhaushalt.

Oben wurde betont (S. 697), daß extrarenale Wasserausscheidung stets zweierlei bedeutet, Wärmeabgabe und Wasserabgabe. Betrachtet man sie nur unter einem Gesichtspunkte, so ist zu bedenken, daß es sich um eine von uns in die Tatsachen künstlich hineingetragene Unterscheidung handelt. Dies ist erlaubt und notwendig, weil es ohne Unterscheidung und Ordnung kein Verständnis gibt. Aber da jede wärmeregulatorische extrarenale Wasserausscheidung für den Körper auch einen Eingriff in den Wasserhaushalt darstellt, muß nunmehr auch die Bedeutung der oben geschilderten Erscheinungen für die Wasser- verhältnisse des Organismus gewürdigt werden.

Man kann sich dabei kurz fassen. Die wärmeregulatorisch bedingten Schwankungen der extrarenalen Wasserabgabe werden unter gewöhnlichen Verhältnissen durch entsprechende Regulation der Harnabscheidung ausgeglichen. Daraus geht klar die Notwendigkeit hervor, bei allen Untersuchungen der renalen Wasserabgabe stets auch die extrarenale Wasserausscheidung zu berücksichtigen, um nicht durch Anpassungsvorgänge an Schwankungen der extrarenalen Wasserausscheidung getäuscht zu werden [Veil (324), Faber (92)].

Es kommt nicht zur Wasserretention, wenn die Wärmeregulation weniger Wasser beansprucht, und im allgemeinen auch nicht zur Wasserverarmung im umgekehrten Fall, und zwar deshalb, weil die Niere ihre Wasserabgabe in ziemlich weiten Grenzen regulieren kann. Aus diesem Grunde kommen uns die mittleren Schwankungen der extrarenalen Wasserausscheidung nicht zum Bewußtsein. Das kann sich aber unter besonderen Verhältnissen erheblich ändern.

Wenn die extrarenale Wasserausscheidung unter entsprechenden Außenbedingungen oder vor allem bei Erhöhung der Wärmeproduktion durch Arbeitsleistung auf die hohen, oben erwähnten Werte steigt, reicht die Einschränkung der Urinsekretion nicht mehr aus, und es können exzessive Flüssigkeitsverluste die Folge sein [s. Rubner (242), Cohnheim, Kreglinger usw. (74—75), Galeotti und Signorelli (100)]. Sie werden durch Wasserzufuhr wieder ausgeglichen, aber nur falls genügend Kochsalz hinzugefügt wird, da auch das mit dem Schweiß ausgeschiedene Kochsalz ersetzt werden muß.

Welche Anforderungen an die treibenden Kräfte des Wasserhaushalts durch eine dauernd hohe extrarenale Wasserausscheidung gestellt werden, erkennt man gut, wenn man z. B. beim Morbus Basedow eine genaue Flüssigkeitsbilanz aufstellt. Dann sieht man erst, welche gewaltige Flüssigkeitsmengen sich die Kranken täglich zuführen, um der extrarenalen Wasserausscheidung zu genügen. Beschränkt man in solchen Fällen die Flüssigkeitszufuhr, so kann das Gewicht rapide stürzen, weil die extrarenale Wasserausscheidung in unveränderter Höhe weitergeht und beim Versiegen der in der Konzentrationsfähigkeit der Niere gelegenen Reserve auf die Flüssigkeitsdepots in den Geweben zurückgreift [Heller (118)].

Aus diesen kurzen Bemerkungen über die Beeinflussung der Flüssigkeitsbilanz durch die wärmeregulatorisch bedingte extrarenale Wasserausscheidung können die wesentlichen Punkte ersehen werden. Auf die Verhältnisse des intermediären Wasserwechsels kann nicht näher eingegangen werden.

Die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den Wasserhaushalt.

In den vorhergehenden Abschnitten ist die Rolle der extrarenalen Wasserausscheidung im Wärmehaushalt ausführlich behandelt worden. Angesichts der mannigfachen dort berichteten Tatsachen könnte man fast glauben, daß für eine andere Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung im Ablauf der Lebensvorgänge kaum noch ein Platz gefunden werden könne und das Suchen nach ihr sich erübrige. Dann würden die Beziehungen der extrarenalen Wasserausscheidung zum Wasserhaushalt nur in den gekennzeichneten Rückwirkungen primär wärmeregulatorischer Reaktionen bestehen. Diese Ansicht war bis vor wenigen Jahren in der Tat vorherrschend.

Es kann jedoch nicht wundernehmen, daß dies nicht immer so war, und daß in früheren Perioden, in denen Wärmehaushalt und Wärmeregulation noch nicht bekannt waren, eine Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von den Wasserverhältnissen des Organismus stets ernstlich erwogen wurde. In den älteren Arbeiten (s. Krause und Weyrich) finden sich häufig Hinweise auf Vermehrung der Perspiratio insensibilis durch Wasserzufuhr und umgekehrt. Allerdings können wir die Beobachtungen und Versuche, auf die sich diese Angaben stützen, heute nicht mehr als beweiskräftig ansehen. Denn da die Bedeutung der Perspiratio insensibilis für den Energiehaushalt damals noch nicht bekannt war, besteht keine Gewähr dafür, daß wärmeregulatorische Einflüsse ausgeschaltet waren. Man kann z. B. sicher sagen, daß viele ältere Beobachtungen über eine Vermehrung der Perspiratio insensibilis nach Flüssigkeitszufuhr darauf zurückzuführen sind, daß heiße Getränke gereicht wurden.

Es war also offenbar notwendig, nachdem man durch die Versuche Rubners die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für die Wärmeregulation in vollem Umfange erkannt hatte, den Beziehungen der extrarenalen Wasserausscheidung zum Wasserhaushalt von neuem nachzugehen, um durch Beachtung aller wärmeregulatorisch in Betracht kommenden Momente eine zuverlässige Antwort zu erhalten.

Welche Wege bieten sich der Forschung dar? Der einfachste besteht ohne Zweifel darin, die extrarenale Wasserausscheidung unter konstanten wärmeregulatorischen Bedingungen bei verschieden großer Flüssigkeitszufuhr bzw. bei Wasserbelastungen zu verfolgen.

Dieser Weg wurde von Rubners Schüler Latschtschenko (148) beschritten. Er fand, daß die extrarenale Wasserausscheidung eines nüchternen, ruhenden Mannes selbst durch große Wasserzulagen nicht beeinflußt wird. Es ist bemerkenswert, daß diese Untersuchung lange Zeit die einzige Stütze für die Lehre war, daß die extrarenale Wasserausscheidung keine wesentlichen Beziehungen zum Wasserhaushalt besitze. Für Jahrzehnte hatte die Forschung für dieses Problem kein Interesse mehr, zumal in den großen Stoffwechselforsuchen (Atwater, Benedict und Mitarbeiter) ein deutlicher Einfluß der Menge der zugeführten Flüssigkeit auf die Perspiratio insensibilis nicht festgestellt wurde. Erst in neuerer Zeit untersuchten Moog und Nauck (197) von neuem die Hautwasserabgabe nach plötzlicher und nach mehrtägiger Wasserbelastung. Sie fanden nur in letztem Falle eine mäßige, aber vorübergehende Erhöhung.

So beschränkte sich bis vor wenigen Jahren die offizielle Lehre von der extrarenalen Wasserausscheidung auf die Würdigung ihrer wärmeregulatorischen Funktion, obwohl auch ihre Bedeutung für den Wasserhaushalt schon in gewissen neuen, unten zu berichtenden Tatsachen zu erkennen war und Eingang in die Literatur gefunden hatte [Schwenkenbecher (282)].

Es ist lehrreich, die experimentelle Basis näher zu untersuchen, auf die sich die Ablehnung einer wasserregulatorischen Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung stützen konnte.

Zunächst muß erwähnt werden, daß sich die meisten direkten Versuche nur auf gesunde Erwachsene bezogen. Bei Kranken waren die Beziehungen der extrarenalen Wasserausscheidung zum Wasserhaushalt überhaupt nicht ausreichend untersucht worden. Man hatte natürlich über die extrarenale Wasserausscheidung bei Krankheiten einige Erfahrungen [Schwenkenbecher (274, 275, 278), Soderstrom and Du Bois (300)], aber sie waren durchaus einseitig.

Damit kommen wir zu dem zweiten wichtigen Punkt, der von allgemeiner Bedeutung ist. Man hatte sich nämlich damit begnügt, die extrarenale Wasserausscheidung kurzer Perioden zu bestimmen und also, um konstante Bedingungen hinsichtlich des Wärmehaushaltes zu haben, in der Regel die Ausscheidung während einer Morgenstunde ermittelt. Konnte man damit aber überhaupt erwarten, endgültige Aufschlüsse zu erhalten? Man kann wohl behaupten, daß es sicherlich unvorteilhaft war, sich mit den Ergebnissen kurzfristiger Morgenuntersuchungen zufrieden zu geben, solange die Grundfrage nicht entschieden war, ob die extrarenale Wasserausscheidung überhaupt eine wasserregulatorische

Funktion besitzt. Welche Sicherheit bestand denn, daß z. B. Ausscheidungsanomalien von Herzkranken auf diese Weise erkennbar wurden? Würde man doch selbst bei der Nierensekretion, deren wasserregulatorische Bedeutung außer Zweifel steht, auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen, wenn man ihre Gesetzmäßigkeiten an der Harnmenge einer Tagesstunde studieren wollte. Wenn man die extrarenale Wasserausscheidung auf ihre wasserregulatorische Bedeutung untersuchen will, muß man es in gleicher Weise tun, wie man die Diurese prüft. Hier rächte sich die Vernachlässigung der indirekten Methode. Denn was in direkten Respirationsversuchen außerordentlich umständlich und oft unmöglich gewesen wäre, hätte bei Benutzung der indirekten Methode leicht verwirklicht werden können. Die Frage nach der wasserregulatorischen Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung ist ein Problem der Wasserbilanz. Die Kenntnis der tatsächlichen Bilanz ist also eine unerläßliche Voraussetzung. Was man in einstündiger direkter Bestimmung des Hautwassers oder der gesamten extrarenalen Wasserausscheidung ermittelt, braucht keinen Aufschluß über die tatsächliche Größe dieses Postens im Tageshaushalt zu geben, sondern stellt unter den untersuchten Bedingungen im allgemeinen nur eine dem Grundumsatz entsprechende Größe, einen Grundwert der extrarenalen Wasserausscheidung dar.

Man muß also feststellen, daß die Lehre von der ausschließlich wärmerregulatorischen Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung stets ungenügend gestützt war. Nur für den gesunden Erwachsenen hatte man eine relativ sichere, auf langfristigen Beobachtungen und Wasserbelastungsexperimenten beruhende Kenntnis. Für das Kindesalter und für den kranken Erwachsenen fehlte es durchaus an verwertbaren Erfahrungen.

In der Tat sind es auch diese schwachen Stellen gewesen, an denen die herrschende Lehre sich in den letzten Jahren erhebliche Korrekturen gefallen lassen mußte. Die Untersuchungen, die hier einsetzten, haben den Beweis erbracht, daß die extrarenale Wasserausscheidung auch nichtwärmerregulatorischen Einflüssen unterliegt, daß sie auch eine wasserregulatorische Funktion besitzt.

Aber auch für diese Betrachtung der extrarenalen Wasserausscheidung bleibt bestehen, was oben gesagt wurde. Extrarenale Wasserausscheidung, Wasserdampfabgabe ist Entfernung von Wasser und Wärme. Auch die Konstatierung einer wasserregulatorischen Funktion ist nur eine begriffliche Trennung dessen, was in Wirklichkeit nicht getrennt sein kann. Eine Tätigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung ist dann wasserregulatorisch, wenn sie, soweit wir entscheiden können, primär durch Einflüsse, die aus dem Bezirk des Wasserhaushalts stammen, ausgelöst wird. Die Unterscheidung, die wir vornehmen, um durch die Ordnung der Tatsachen größere Zusammenhänge zu erkennen und zu verstehen, macht es notwendig, nachher auch die andere Seite des Problems zu betrachten. Der Schilderung der wasserregulatorischen Reaktionen der extrarenalen Wasserausscheidung wird also eine Erörterung der Rückwirkung auf die Wärmeregulation folgen müssen.

Es ist von Vorteil, die Erfahrungen, die über die Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den Wasserhaushalt vorliegen, in zwei Kapiteln darzustellen. Das eine wird die Verhältnisse im Kindesalter, das andere die beim Erwachsenen zum Inhalt haben.

Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhaushalt im Kindesalter.

Es ist bemerkenswert, daß die Kinderärzte sich schon stets für die Perspiratio insensibilis interessiert haben. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die tägliche Körperwägung der Säuglinge für sie Selbstverständlichkeit und Notwendigkeit ist. So wird ihnen die Wichtigkeit des extrarenalen Postens für die Gesamtwasserausfuhr täglich von neuem demonstriert.

In den älteren Arbeiten, meist Stoffwechselfersuchen, wurde ein Einfluß der Wasserzufuhr auf die extrarenale Wasserausscheidung teils gar nicht in Erwägung gezogen, teils abgelehnt [Rubner und Heubner (251—252), Niemann (204—205), Bahrdt und Edelstein (28—29), Birk und Edelstein (62), Hellesen (123)]. Nur vereinzelt finden sich Beobachtungen notiert, die an Beziehungen der extrarenalen Wasserausscheidung zum Wasserhaushalt hätten denken lassen können. Bahrdt und Edelstein (29) beobachteten Gewichtsstillstand unter Anstieg der Perspiratio insensibilis. Auch ein Parallelgehen mit Wasserretention und Ausschwemmung wurde vermutet [Heim und John (115)], von anderen jedoch bestritten [Meyer und Cohn (185)]. Ebenso wurde bei der Erörterung der Salzwirkungen auf die Wasserbilanz des Säuglings auch die Perspiratio insensibilis berücksichtigt. Es wurde die Ansicht geäußert, daß die Perspiratio insensibilis beim Säugling im allgemeinen die Niere unterstütze, indem sie bei reichlicher Wasserzufuhr steige, bei verminderter Zufuhr abnehme [Schloss (268)].

Von der extrarenalen Wasserausscheidung in pathologischen Zuständen war nicht viel bekannt. Vermehrung der Perspiratio insensibilis bei Atrophie [Mc Clure and Sauer (175)], Verminderung beim Scharlach [Ssokolow (303), unzuverlässige Methode] sind erwähnt.

Doch haben diese sporadischen positiven Angaben keine Beachtung gefunden, sicher auch deshalb, weil die Methoden und Versuchsanordnungen im allgemeinen nicht sehr vertrauenswürdig waren und die Autoren selbst ihren Befunden kein weiteres Interesse entgegenbrachten.

Zu betonen ist, daß die Durchsicht der langfristigen Respirationsversuche am Säugling eine weit größere Schwankungsbreite des Quotienten: Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung zu Gesamtwärmeabgabe erkennen läßt als beim Erwachsenen. Auch dies ist nicht weiter beachtet worden.

In neuerer Zeit begann man sich im Anschluß an Mitteilungen von Besonderheiten im Ausfalle des Wasserversuchs bei Säuglingen näher mit der Perspiratio insensibilis bei Zufuhr größerer Wassermengen zu beschäftigen [Aschenheim (5), Stransky und Weber (310), Stransky und Kochmann (311), Wengraf (337), Pahnke (216)]. Obgleich im Verlaufe dieser Diskussionen die Perspiratio insensibilis zuweilen direkt als wasserregulatorische Funktion angesprochen wurde [Lasch (147)], kann man nicht zugeben, daß der Ausfall der Wasserversuche ein klares Urteil darüber erlaubte. Letzten Endes liegt das Unbefriedigende all dieser Arbeiten für die Lehre von der extrarenalen Wasserausscheidung darin, daß sie nicht das Problem war, auf das man es abgesehen hatte, und daß man ihren Stand nicht klar überschaute.

Daher sind die wichtigsten Fortschritte erst dort erzielt worden, wo man die Perspiratio insensibilis zum Hauptgegenstand der Untersuchung gemacht hat.

Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Flüssigkeitszufuhr. Eine, wenn auch nicht die Grundfrage ist in diesem Zusammenhang die Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Wasserzufuhr. Denn die einfache Überlegung fordert als erstes von einem Vorgang, dessen wasserregulatorische Bedeutung anerkannt werden soll, eine quantitative Beziehung zur Wasserzufuhr. Wenn die extrarenale Wasserausscheidung wasserregulatorisch tätig ist, muß sie auf Schwankungen der Wasserzufuhr entsprechend

reagieren. Dies ist nun in der Tat für normale Kinder gezeigt worden [Nobel (206—207), Hecht und Nobel (113), Ribadeau-Dumas und Meyer (227)].

Man muß dabei bedenken, daß stets das gesamte zugeführte Wasser berücksichtigt werden muß, also sowohl das in den getrunkenen Flüssigkeiten als das in den „festen Speisen“ enthaltene. Es genügt, das Nahrungsgewicht, das man ja bei der indirekten Methode ohnehin bestimmen muß, als Maß der Flüssigkeitszufuhr einzusetzen. Der Fehler kommt für vergleichende Untersuchungen gar nicht in Betracht.

Auf diese Weise haben Nobel und Mitarbeiter gefunden, daß zwischen Nahrungsgewicht und Perspiratio insensibilis ein festes Verhältnis besteht. In der Regel übernimmt die Niere 50% des Nahrungsgewichts zur Ausfuhr, der Rest wird durch die extrarenale Wasserausscheidung und durch den Stuhl ausgeschieden. Es entfallen also auf die Perspiratio insensibilis etwa 40—45% des Nahrungsgewichtes. Daraus folgt, daß bei steigender Konzentration der Nahrung nicht nur die Harnausscheidung, sondern auch die Perspiratio insensibilis sinkt, bei abnehmender Konzentration beide, Harnausscheidung und Perspiratio insensibilis, größer werden.

Zu prinzipiell gleichen Resultaten kam man bei Säuglingen. Ribadeau-Dumas und Jean Meyer (227) fanden, daß der stündliche Gewichtsverlust der Menge der Ingesta proportional ist. Sie geben ungefähr die gleiche Zahl wie Nobel an: Perspiratio insensibilis gleich 40% der Gesamtausfuhr. Genauere Versuchsprotokolle finden sich in ihrer Arbeit nicht.

Eine ausgezeichnete Untersuchung dieser Frage verdanken wir de Rudder (253—254). Es gelang ihm, durch häufig wiederholte, kurzfristige Wägungen mit hochempfindlicher Wage die „Ruheperspiration“ besonders genau zu ermitteln. Dadurch wurde die wichtige Fehlerquelle der wechselnden Arbeitsleistung, die beim Säugling in Schreien und Unruhe besteht, ausgeschaltet. An diesen Werten der reinen Ruheperspiration konnte nunmehr der Einfluß der anderen, neben der Arbeitsleistung in Betracht kommenden Faktoren deutlich zur Darstellung gebracht werden.

Es ergab sich, daß die Ruheperspiration eine ausgesprochene Abhängigkeit von der Trinkmenge zeigte. Die Faktoren des Körpergewichts, der Größe, des Alters, der Schwankungen der Körpertemperatur, der Luftfeuchtigkeit traten gegenüber dem Einfluß der Wasserzufuhr ganz in den Hintergrund.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen hat de Rudder als zweiten bestimmenden Faktor die Größe der Calorienzufuhr gefunden, was ja schon früher bekannt war.

Ich führe aus seiner zweiten Arbeit zwei instruktive Tabellen an, aus denen diese Verhältnisse deutlich zu ersehen sind, und im Anschluß an sie seine graphische Darstellung (von mir zu einer Abbildung vereinigt (Tab. 8 und 9, Abb. 3).

Tabelle 8. (Nach de Rudder.) Mittelwerte der Ruheperspiration bei konstanter Calorienzufuhr und variierender Trinkmenge.

Trinkmenge in cc	Perspiration in g pro Stunde
Tägliche Calorienzufuhr 580—610	
400	6,63
800	10,69
Tägliche Calorienzufuhr 800—820	
500	8,65
600	8,73
800	10,56

Tabelle 9. (Nach de Rudder.) Mittelwerte der Ruheperspiration bei konstanter Trinkmenge und variierender Calorienzufuhr.

Calorien pro Tag	Perspiration in g pro Stunde
Tägliche Trinkmenge 350—400 ccm.	
250	4,41
610	6,64
Tägliche Trinkmenge 600 ccm	
410	5,30
800	8,73
Tägliche Trinkmenge 700 ccm.	
500	8,03
1050	15,51

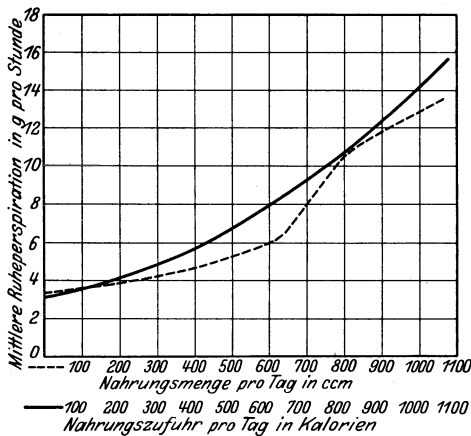


Abb. 3. Nach de Rudder.

Durch diese Ergebnisse ist also überzeugend nachgewiesen, daß die Perspiratio insensibilis beim Säugling *c. p.* als Funktion zweier Variabler, der von Arbeitsleistung und Calorienzufuhr abhängigen Wärmeproduktion und der Wasserzufuhr, zu betrachten ist.

De Rudder hat das quantitative Verhalten der wasserregulatorischen Perspiration noch genauer zu präzisieren versucht.

Er unterscheidet ein Stadium relativen Durstes bei Zufuhr unter 500 ccm, in dem die Zufuhr die Größe der Perspiratio insensibilis nur wenig beeinflusst, ein Stadium planmäßigen

Wasserhaushalts, in dem mit steigender Flüssigkeitsmenge ein fortschreitend größerer Anteil der zugeführten Flüssigkeit auf extrarenalem Wege ausgeschieden wird, bis zu einem Maximum von 32% bei einer Zufuhr von etwa 800 ccm. Steigt die Trinkmenge noch weiter, so bleibt der prozentuale Anteil annähernd konstant (Stadium des Wasserüberangebots). Es ist bemerkenswert, daß die Zahl von 32% gut mit den Angaben von Ribadeau-Dumas und Meyer und Nobel übereinstimmt, wenn man bedenkt, daß es sich bei letzteren nicht um den Ruhewert, sondern um den Tageswert gehandelt hat.

In gleicher Weise findet de Rudder die durch Steigerung der Calorienzufuhr bedingte Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung abhängig von der zugeführten Wassermenge. Bei einer Trinkmenge, die 700 ccm übersteigt, entspricht einem Zuwachs der Calorienzufuhr von 100% ein etwa gleich großer Perspirationszuwachs. Bei geringerem Flüssigkeitsangebot entfaltet der Energiezuwachs eine zunehmend geringere Wirkung. Weitere Untersuchungen darüber sind notwendig.

Nach alledem kann nicht mehr daran gezweifelt werden, daß die extrarenale Wasserausscheidung beim Säugling nicht nur wärmeregulatorische, sondern auch wasserregulatorische Bedeutung besitzt.

Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung beim Wasserversuch. Auf die problematische Verwertbarkeit der hierher gehörigen Mitteilungen für die Lehre von der Perspiration ist schon oben hingewiesen worden (s. S. 734).

Für Säuglinge gibt de Rudder an, daß ein unmittelbarer Einfluß der Flüssigkeitszufuhr in der Regel nicht beobachtet werden kann, sondern daß

die extrarenale Reaktion auf vermehrte Wasserzufuhr erst nach 12—18 Stunden erfolgt. Das ist ein sehr wichtiger Befund, der bei den Versuchsanordnungen zu berücksichtigen sein wird.

Für ältere Kinder können wir uns auf Grund der Untersuchungen von Freise (96), deren Hauptgegenstand nicht die extrarenale Wasserausscheidung war, ein Bild machen. Freise hat beim Studium des Wasserhaushalts fett-süchtiger Kinder sehr sorgfältige Tagesbilanzen aufgestellt und dabei auch die extrarenale Wasserausscheidung indirekt bestimmt. Da alle wichtigen Größen, Gewichtsschwankungen, gesamte zugeführte Wassermenge, Wasserausscheidung durch Perspiratio insensibilis und durch Harn und Kot in seinen Tabellen angeführt sind, kann man die Wirkung der Eingriffe auf die Tagesbilanz zuverlässig beurteilen.

Dabei kann man nun feststellen, worauf Freise selbst übrigens nur nebenbei hinweist, daß sich die extrarenale Wasserausscheidung nach dem Ausweis der Tagesbilanzen ziemlich regelmäßig (in 6 von 8 Fällen) an der Ausscheidung der Wasserzulagen beteiligt. Ich stelle für drei normale und drei fette Kinder die zum Verständnis notwendigen Zahlen samt den von mir berechneten Durchschnittsnennungen aus seinen Tabellen im folgenden zusammen (Tab. 10).

Tabelle 10. (Nach Freise zusammengestellt.)

Wasserversuche bei normalen und fetten Kindern.

Am 2. Tag Wasserversuch mit 750 ccm oder 1000 ccm Ringerlösung.

Alter Jahre	Tag	Gesamtwasserausfuhr g	Wasser in Harn u. Kot g	Perspiratio insens. g
Normale Kinder.				
13	1.	1375	856	519
	2.	2465	1622	843
	3.	1239	764	475
13	1.	1286	560	726
	2.	1789	864	925
	3.	1377	672	705
13	1.	1398	822	576
	2.	2311	1516	795
	3.	2179	1502	677
Fette Kinder.				
8	1.	1042	472	570
	2.	1805	933	872
	3.	998	448	550
14	1.	1507	897	610
	2.	2184	1324	860
	3.	1664	984	680
10	1.	1176	679	497
	2.	2117	1392	725
	3.	1087	640	447

Durchschnitt.

					Gesamtausfuhr = 100	
					Harn und Kot	Perspiration
Normale	1.	1353	746 (100%)	607 (100%)	55	45
	2.	2188	1334 (179%)	854 (141%)	61	39
	3.	1598	979 (131%)	619 (102%)	61	39
Fette	1.	1242	683 (100%)	559 (100%)	55	45
	2.	2035	1216 (178%)	819 (147%)	60	40
	3.	1250	691 (101%)	559 (100%)	55	45
Insgesamt	1.	1298	715 (100%)	583 (100%)	55	45
	2.	2112	1275 (178%)	837 (144%)	60	40
	3.	1424	835 (116%)	589 (101%)	58	42

Man erkennt, daß sowohl bei gesunden als fetten Kindern der Anstieg der Perspiratio insensibilis bei Wasserbelastung sehr deutlich ist. Während die Wasserausscheidung durch Harn und Kot bei der Wasserbelastung um durchschnittlich 78% steigt, nimmt die Perspiratio insensibilis um durchschnittlich 44% zu. Der Quotient: extrarenale Wasserausscheidung zu Gesamtwasserausscheidung schwankt zwischen 45% und 39%. Er bleibt als Zeichen der Beteiligung der extrarenalen Wasserausscheidung an der Ausfuhr auch beim Wasserversuch fast unverändert und stimmt, wie man sieht, in seiner Größe mit den erwähnten Angaben von Nobel und Ribadeau-Dumas und Meyer genau überein. Es ist bemerkenswert, daß es sich um ältere, 8—14jährige Kinder handelte.

Unter der Voraussetzung, daß konstante wärmeregulatorische Verhältnisse eingehalten waren, — es muß betont werden, daß in der Freiseschen Arbeit Angaben über die Versuchsbedingungen in wärmeregulatorischer Hinsicht fehlen — scheint man also aus diesen Versuchen folgern zu können, daß die plötzliche Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen bis ins späte Kindesalter hinein nicht nur auf die Harnmenge, wenn auch vorwiegend auf diese, sondern auch auf die extrarenale Wasserausscheidung einen deutlich steigernden Einfluß ausübt.

Es kann schon hier gesagt werden, daß beim gesunden Erwachsenen ein solcher Versuchsausfall in der Regel nicht beobachtet wird.

Über Wasserversuche an kranken Kindern, insbesondere mit Störungen des Wasserhaushalts existieren kaum irgenwelche Angaben. Nach Mendel (177) soll bei Nephritiden relativ mehr Wasser extrarenal als renal ausgeschieden werden.

Extrarenale Wasserausscheidung und Körpergewichtsschwankungen. Zur Beurteilung der Ansprüche, die an die Wasserausfuhrorgane gestellt werden, ist es wichtig, nicht nur das Verhalten gegenüber wechselnder Zufuhr zu beachten. Es ist unbedingt notwendig, dabei auch das Verhalten des Körpergewichts genügend zu berücksichtigen. Beim Normalen spielen im allgemeinen die täglichen Schwankungen des Körpergewichts keine große Rolle, wenn sie auch bei der indirekten Methode zur Bestimmung der extrarenalen Wasserausscheidung bzw. bei der Ermittlung der Gesamtwasserausfuhr in Rechnung gestellt werden müssen. Unter pathologischen Bedingungen kann sich die Sachlage jedoch recht erheblich ändern. Unter Umständen kann, wie weiter unten noch näher ausgeführt werden wird, die Beanspruchung der Wasserausfuhr bei unveränderter Wasserzufuhr nur oder in der Hauptsache durch Mobilisierung und Retention von Körperwasser bedingt sein. Diese aber erkennen und messen wir an den Schwankungen des Körpergewichts.

Es erhebt sich also die Frage, ob sich im Kindesalter die extrarenale Wasserausscheidung auch an den wasserregulatorischen Aufgaben, die aus den Veränderungen des Körpergewichts resultieren, beteiligt.

Wir besitzen leider nur eine unter Berücksichtigung dieses Problems ausgeführte Untersuchung. Sie bezieht sich nur auf das Säuglingsalter.

Ribadeau-Dumas und Meyer (227) haben bei den Bronchopneumonien der Säuglinge den Wasserwechsel einschließlich der Perspiratio insensibilis genauer verfolgt. Sie fanden, daß bei normaler Diurese die Schwankungen des Körperwassers ausschließlich durch entsprechende Schwankungen der Perspiration beantwortet wurden. Gewichtsabfall ging mit Steigerung allein der Perspiration einher, Gewichtszunahme und Ödembildung mit erheblicher Verminderung der Perspiration.

Sie stellten fest, daß es also neben Ödemen, die unter Oligurie entstehen, solche gibt, bei denen die positive Wasserbilanz bei unveränderter Harnmenge durch Absinken der extrarenalen Wasserausscheidung zustande kommt. Sie konnten den Wechsel der Perspirationsgröße am gleichen Patienten beobachten. Der Quotient: extrarenale Wasserausscheidung zu Gesamtwasserausfuhr, der normalerweise 40% beträgt (s. oben), stieg auf 60% und mehr bei Gewichtsverminderung und fiel bis auf 30% bei Gewichtsanstieg.

Aus diesen Versuchen kann man also folgern, daß die extrarenale Wasserausscheidung in gewissen Fällen beim Säugling der Hauptfaktor der Gewichtsschwankungen sein kann, eine Tatsache, die ebenso deutlich wie die oben berichteten für die wasserregulatorische Potenz der extrarenalen Wasserausscheidung spricht.

Ich erwähne anhangsweise einige hierher gehörige Befunde, da bei dem heutigen Stand der Frage keine Anregung vernachlässigt werden darf.

Nach Ebel und Tetzner (86) wird das mit der intraperitonealen Infusion zugeführte Wasser auf extrarenalem Wege ausgeschieden (10 Fälle). Freies Arbeit kann man entnehmen, daß Eingriffe in den Wasserhaushalt die extrarenale Wasserausscheidung beeinflussen können. Die Verabreichung größerer Mengen Calciumchlorid hatte bisweilen eine deutlich steigernde Wirkung; ebenso war die Zunahme nach Injektion von Novasurol zum Teil offensichtlich.

Nach Novasurol steigt die Wasserausscheidung mit der Atmung, sie sinkt nach Urea. [Hecht (112); über die Wasserausscheidung mit der Atmung bei Säuglingen s. auch Marfan et Dorencourt (170)].

Wie sich die gesamte extrarenale Wasserausscheidung nach Harnstoffdarreichung bei Kindern verhält, ist nicht bekannt. Man kann in dem Sinken der Lungenwasserausscheidung einen regulatorischen Vorgang sehen, eine Reaktion auf die vermehrte Wasserausfuhr auf den anderen Wegen, d. i. beim Harnstoff durch die Nieren. Darauf ist offenbar auch die von Jahr (129) beschriebene Abnahme der Perspiratio insensibilis bei Durchfällen zurückzuführen. Er fand, daß das Anwachsen des Stuhlwassers auf das Vierfache des Normalen nicht nur von einer entsprechenden Verminderung des Urinwassers gefolgt war, sondern auch zu einem Absinken der Perspiratio auf die Hälfte des normalen Wertes führte.

Wenn man das Fazit aus den mitgeteilten Versuchen zieht, so kann man feststellen, daß für das Kindes- und besonders das Säuglingsalter eine Reihe von Tatsachen vorliegen, die zeigen, daß sich die Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung nicht auf die Anteilnahme an der Wärmeregulation beschränkt, sondern daß sie sich auch an der Wasserregulation primär beteiligt. Die wichtigsten Zeugnisse dafür sind die Abhängigkeit von der Trinkmenge, bzw. vom Nahrungsgewicht, d. h. also von der zugeführten Wasser-

menge, und die Abhängigkeit von den Gewichtsschwankungen des Körpers, das ist von der zur Ausfuhr bereitgestellten Wassermenge.

Während diese Feststellung sich für das Säuglingsalter auf eine verhältnismäßig breite Basis stützt, bedarf sie für das spätere Kindesalter noch unbedingt ergänzender Untersuchungen. Denn wenn man auch die Tatsache der Existenz einer wasserregulatorischen Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung aus den vorhandenen Angaben mit einer gewissen Sicherheit erschließen kann, so ist unser Wissen noch ungenügend in bezug auf die wichtige Frage, ob sie als ein normaler Befund zu gelten hat oder eine Ausnahme darstellt, und welches dann die Bedingungen für ihr Manifestwerden sind. Ferner ist bisher nicht bekannt, bis in welches Alter sie hinaufreicht und wie groß der von ihr beherrschte Bezirk ist. Insbesondere fehlen ganz Untersuchungen über das Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung bei Störungen des Wasserhaushalts.

Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhaushalt beim Erwachsenen.

Der Einfluß der Wasserzufuhr beim Gesunden. Für den gesunden Erwachsenen ist bis jetzt kein sicherer Beweis dafür erbracht, daß die extrarenale Wasserausscheidung unter gewöhnlichen Bedingungen von der Menge des zugeführten Wassers abhängt. Oben wurde darauf hingewiesen, daß alle Angaben aus älteren Epochen unberücksichtigt bleiben müssen, weil der Einfluß wärmerregulatorisch wirksamer Faktoren damals nicht mit Bewußtsein vermieden werden konnte.

Sowohl die gesamte extrarenale Wasserausscheidung als auch die Hautwasserabgabe allein werden durch Zufuhr größerer Wassermengen nicht vermehrt. [Latschtschenko (148), Schwenkenbecher (274), Moog und Nauck (197); kurzfristige Versuche.] Das gleiche negative Resultat ergab sich im allgemeinen bei den großen, langdauernden Stoffwechselversuchen [Atwater, Benedict und Mitarbeiter s. (37) S. 426 ff.]. Doch fiel mir bei der genauen Durchsicht folgender Fall auf [Atwater and Benedict (13), S. 131]. Im Durchschnitt aus neun Ruheexperimenten hatte die Gesamtzufuhr geschwankt zwischen 1945 g und 3047 g und im Mittel 2444 g betragen. Dementsprechend schwankte das Urinwasser zwischen 1037 g und 3120 g und betrug im Mittel 1810 g. Aber auch die extrarenale Wasserausscheidung zeigte ein durchaus gleichsinniges Verhalten. Sie schwankte in Übereinstimmung mit der Gesamtzufuhr und dem Urinwasser zwischen 697 g und 1212 g und betrug im Mittel 977 g.

Atwater und Benedict gehen auf diesen Umstand nicht näher ein. Es ist möglich, daß besondere, aus dem Protokoll nicht ersichtliche Verhältnisse dieses Ergebnis zeitweilig haben, ohne daß man aus ihm weitere Schlüsse ziehen dürfte.

Nach mehrtägiger Verabreichung großer Wassermengen fanden Moog und Nauck (197) eine vorübergehende Erhöhung der Hautwasserabgabe. Doch bezieht sich diese Angabe nur auf den Morgenwert, nicht auf den Gesamttagesbetrag. In Versuchen anderer Autoren mit länger dauernder Zufuhr sehr großer Wassermengen ist ein gesetzmäßiges Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung nicht zu erkennen [Veil (324—326), Regnier (224)].

Die extrarenale Wasserausscheidung beim Volhardschen Wasserversuch, d. i. also bei der plötzlichen Zufuhr größerer Wassermengen, ist zuerst von Veil (324) berücksichtigt worden. Er fand im Wasserversuch eine im Einzelfall wechselnde Zunahme der extrarenalen Wasserausscheidung gegenüber dem Nüchternzustand. Es ist jedoch sehr zweifelhaft, ob Veils Ergebnisse einer strengeren Kritik standhalten können. Angesichts der Ungenauigkeit der verwendeten Wage könnten sie noch in die Fehlerbreite der Methode fallen. Heller

und Natanson (121) haben in zahlreichen Versuchen die extrarenale Wasserausscheidung im Nüchternzustand und nach Wasserzufuhr bestimmt. Es ergab sich das einwandfreie Resultat, daß man beim gesunden Erwachsenen keinen Einfluß der vermehrten Wasserzufuhr auf die 4stündige extrarenale Wasserausscheidung feststellen kann.

Dagegen scheint bei völliger Wasserentziehung die extrarenale Wasserausscheidung zu sinken [Mayer (174), Straub (312), am Tier. Dennig (81)].

Der Einfluß der Wasserzufuhr bei Störungen des Wasserhaushalts. Für den kranken Menschen liegen jedoch die Dinge anders. Bei einer Reihe von Krankheiten, die, soweit wir jetzt sagen können, allein durch das verbindende Merkmal einer Störung des Wasserhaushalts zusammengehalten werden, hat die Flüssigkeitszufuhr einen deutlichen Effekt auf die Größe der extrarenalen Wasserausscheidung [Heller (117—118)].

Allerdings darf man sich nicht damit begnügen, eine kleine Hautfläche oder selbst die gesamte extrarenale Wasserausscheidung kurzfristig unter Standardbedingungen zu untersuchen. Dabei wird man nur durch Zufall die Wahrheit erfahren. Sondern man muß sich die Mühe machen, tage- und wochenlang den Gang der extrarenalen Wasserausscheidung am Patienten zu verfolgen. Da die Bedingungen bezüglich der Wärmeproduktion und -regulation beim bettlägerigen Patienten praktisch konstant sind, erhält man in den Tageswerten ein Zahlenmaterial, aus dem man unter gebührender Berücksichtigung der methodischen Fehlerbreite zuverlässige Schlüsse ziehen kann.

Bei diesem Vorgehen ließ sich nun überzeugend feststellen, daß die extrarenale Wasserausscheidung bei Störungen des Wasserhaushalts gegenüber der Wasserzufuhr ein ganz anderes Verhalten zeigt als beim Gesunden. Die Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Wasserzufuhr kann bei ihnen so weit gehen, daß sie nicht nur mengenmäßig den Hauptteil der Wasserausfuhr besorgt, sondern in der Tat das regulierende Wasserausfuhrorgan darstellt. Während sonst die Harnmenge sich den Erfordernissen der Wasserausfuhr, soweit sie durch wechselnde Zufuhr bedingt wird, sehr fein anpaßt, bleibt sie in diesen Fällen fast gleichförmig auf individuell verschiedenem Niveau. An ihre Stelle tritt die extrarenale Wasserausscheidung. Es gibt Fälle, in denen die Niere beim Wasserversuch überhaupt nicht anspricht und die extrarenale Wasserausscheidung die Ausfuhr ganz oder teilweise übernimmt, andere, in denen beide Wege dem Wasser zur Ausfuhr offenstehen.

Im folgenden sei ein charakteristisches Protokoll, das einen Fall von subakuter Leberatrophie ohne Ödeme betrifft, mitgeteilt (Tabelle 11).

Tabelle 11. (Nach Heller.)

Tag	Flüssigkeitszufuhr	Gesamt-	Gewichtsschwankung ±	Gesamtwasserausfuhr	Urin	Haut und Atmung	Kot	Bemerkungen
1	1000	1740	0	1605	480	1025	100	
2	1390	1990	— 150	2025	335	1605	85	8° 1000 kalter Tee
3	970	1805	+ 150	1540	430	1040	70	
4	1290	1960	+ 250	1575	530	945	100	
5	1690	2355	0	2125	380	1445	300	8° 1000 kalter Tee
6	1040	2010	+ 100	1700	380	1050	270	

Die Reaktion der extrarenalen Wasserausscheidung auf die Wasserbelastung ist deutlich zu erkennen. Es sei besonders auf den durch die Wasserbelastungen unbeeinflussten Gang der Harnausscheidung hingewiesen, aus dem hervorgeht, daß die Niere die Regulation der Wasserausfuhr an die extrarenale Wasserausscheidung abgegeben hat.

Das auslösende Moment kann für diese Fälle noch nicht näher angegeben werden. Ödeme können vorhanden sein oder vorhanden gewesen sein. Keineswegs handelt es sich um eine absolute Unfähigkeit der Niere zu größerer Wasserausfuhr. Denn auf besondere Reize, z. B. Salyrgan oder Strophanthin oder Harnstoff spricht sie durchaus an.

Diese Übernahme der regulatorischen Wasserausfuhr durch die extrarenale Wasserausscheidung tritt nicht nur auf den Reiz der plötzlichen Zufuhr größerer Mengen ein, sondern kann in gleicher Weise auch bei Belastungen, die sich über den ganzen Tag verteilen, gefunden werden.

In Tabelle 12 ist eine Beobachtung dieser Art wiedergegeben.

Tabelle 12. (Nach Heller.)

Tag	Flüssigkeitszufuhr	Gesamt-	Gewichtsschwankung ±	Gesamtwasserausfuhr	Urin	Haut und Atmung	Kot	Bemerkungen
1	1050	2240	+ 650	1350	675	355	320	Wassertag
2	980	1820	+ 800	930	680	250	—	
3	1850	3105	+ 550	2395	1315	1010	70	
4	950	2200	+ 150	1770	970	420	380	
5	790	2210	+1200	920	650	270	—	

Dieser Fall hat ein besonderes Interesse dadurch, daß bei ihm die extrarenale Wasserausscheidung noch ein anderes Kennzeichen ihrer in potentia bestehenden Abhängigkeit von dem Wasserhaushalt aufweist. Es handelte sich um eine luische Nephrose, die in ausgesprochener Weise eine, auch schon früher beschriebene, erhebliche Verminderung der extrarenalen Wasserausscheidung gegenüber den Normalwerten erkennen ließ. Unter gewöhnlichen Bedingungen bewegte sich die extrarenale Wasserausscheidung in diesem Fall zwischen 300 g und 400 g. Sie war also so weit gedrosselt, daß etwa nur noch die Menge, die von den Schleimhäuten der Atemwege abgegeben werden muß, auf extrarenalem Wege ausgeschieden wurde, während die Abgabe durch die Haut auf Null reduziert wurde. Offenbar steht dieses Verhalten mit der allgemeinen Störung des Wasserhaushalts in engstem Zusammenhang.

Aber auch hier ist die Reaktion der extrarenalen Wasserausscheidung auf die Vermehrung der Wasserzufuhr evident. —

Alle diese Erfahrungen sind erst in neuerer Zeit gesammelt worden. Man kann analoge Tatsachen vielleicht in angedeuteter Weise einer Arbeit von Doll und Siebeck (83) über die träge Einstellung kranker Nieren bei Belastung entnehmen. Die Mittelwerte der extrarenalen Wasserausscheidung sind dort in den Perioden vermehrter Wasserzufuhr etwa 20% höher. Sonst ist aber früher nichts bekannt geworden. Diese auffällige Tatsache ist zu einem Teil darauf zurückzuführen, daß man das Gebiet der extrarenalen Wasserausscheidung bei Störungen des Wasserhaushalts überhaupt nur wenig untersucht hat. Wo dies jedoch geschah, versäumte man es, Tagesbilanzen aufzustellen [Soderstrom und Du Bois (300)] oder das Verhalten gegenüber Wasserbelastungen zu prüfen. Merkwürdigerweise sind

Wasserversuche unter Berücksichtigung der extrarenalen Wasserausscheidung bei Störungen des Wasserhaushalts kaum angestellt worden. [Nur Daniel und Högl (80), keine Tageswerte].

Man kann also zusammenfassend feststellen, daß es bei Störungen des Wasserhaushalts in zahlreichen Fällen bei wechselnder Flüssigkeitszufuhr zu einer partiellen oder vollständigen Übernahme der Ausführregulation durch den extrarenalen Apparat kommt. Damit ist bewiesen, daß der extrarenalen Wasserausscheidung auch für den Wasserhaushalt eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Extrarenale Wasserausscheidung und Körpergewichtsschwankungen. Für den Gesunden liegen keine Beweise für eine Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von Gewichtsschwankungen vor. Es wird auch schwer sein, darüber etwas Sicheres in Erfahrung zu bringen, weil die normalen Schwankungen so geringfügig sind, daß selbst ein ihnen konformer Gang der extrarenalen Wasserausscheidung kaum andere Größendifferenzen zeigen würde, als sie auch ohnehin im gewöhnlichen Schwankungsbereich der wärmeregulatorischen Bedingungen beobachtet werden. Daraus folgt, daß auch hier das Gebiet pathologischer Zustände das Untersuchungsfeld sein muß.

Nichts kennzeichnet unter gewöhnlichen Bedingungen den krankhaft gestörten Wasserhaushalt besser als die Labilität des Körpergewichts. Unter normalen Verhältnissen zeigt das Körpergewicht während eines Tages einen wellenförmigen Verlauf mit dem Gipfel am Abend. Aber das Morgengewicht ist bemerkenswert konstant. Bei Störungen des Wasserhaushalts ist dagegen die Inkonstanz des Morgengewichts außerordentlich charakteristisch. Lange bevor Ödeme nachweisbar werden oder lange nachdem sie verschwunden sind, bei scheinbar kompensierten Herzfehlern, Lebercirrhosen, bei Fetten usw., kann man bei täglicher Wägung oft recht erhebliche Schwankungen des Morgengewichts feststellen. Es kommt, ohne daß die Gründe dafür immer aufzufinden sind, zu Gewichtsverlusten und -ansätzen, die 1000 g überschreiten können. Wenn man längere Zeiträume ins Auge faßt, so enden diese Schwankungen nicht immer mit dem gleichen Resultat. Oft kann sich auf diese Weise die Ausbildung von Ödemen ankündigen. Nicht selten bleibt jedoch der mittlere Wasserbestand des Körpers trotz seiner Labilität selbst für Monate konstant und kann schließlich die normale Stabilität zurückgewinnen. Es braucht kaum gesagt zu werden, daß die Ausschwemmung von Ödemen das beste Beispiel dafür abgibt, wie unter abnormen Bedingungen durch fortdauernde Gewichtsverminderungen der normale Wasserbestand wieder hergestellt wird.

Für den Zusammenhang dieser Arbeit ist es nun wichtig, daß sich die erwähnten Gewichtsschwankungen keineswegs immer in einem entsprechenden Verhalten der Harnmenge ausdrücken. Wenn man erst darauf zu achten gelernt hat, so sieht man, ein wie häufiges Vorkommnis erhebliche Körpergewichtsschwankungen bei im ganzen unveränderter Flüssigkeitsaufnahme und Nierenausscheidung bei Störungen des Wasserhaushalts sind. Diese Tatsache findet ihre Erklärung in dem Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung. Stellt man eine genaue Bilanz auf, so erkennt man, wie in diesen Fällen die extrarenale Wasserausscheidung und oft nur sie die Körpergewichtskurve bestimmt. Sie pendelt in großen Ausschlägen um den Normalwert, sinkt bei Wasseransatz bzw. bei Gewichtszunahme auf sehr niedrige Werte, fast auf den Wert der Atmungs-ausscheidung herab, und steigt bei Gewichtsverminderung bzw. bei

Wasserausschwemmung auf hohe, manchmal exorbitante Beträge. Ich bringe auch hierfür ein Beispiel (Tabelle 13).

Tabelle 13. (Nach Heller.)

Tag	Gesamtzufuhr	Gewichtsschwankung ±	Gesamtwasser- ausfuhr	Urin	Haut und Atmung
9	2535	+ 590	1820	1040	745
8	2420	+ 100	2325	1045	1095
4	2450	— 100	2325	840	1250
3	2475	— 490	2795	1080	1615
6	2290	— 510	2690	705	1950
5	2460	— 750	3075	760	2250
2	3165	+ 670	2350	1090	1195
1	3145	+ 200	2750	1090	1495
10	3000	+ 100	2695	970	1525

Diese Tabelle bezieht sich auf einen Abschnitt aus einer längeren Beobachtungsreihe an einem Fall von Aorteninsuffizienz nach der Ödemausschwemmung. Die Tage sind aus ihrem Zusammenhang gelöst und nach der Größe der Gewichtsschwankungen bei ungefähr gleichen Zufuhren geordnet worden. Der Kontrast zwischen dem Verhalten der Niere und der extrarenalen Wasserausscheidung ist sehr deutlich. Die Harnmengen schwanken nur unbedeutend. Die extrarenale Wasserausscheidung dagegen durchläuft Werte von 745 g bis 2250 g und deckt damit ungefähr die Schwankungsbreite des Körpergewichts, die zwischen + 590 und — 750 eine Strecke von 1340 g umfaßt.

Unter analogen Erscheinungen hinsichtlich der extrarenalen Wasserausscheidung verliefen die meisten der von Jean Meyer (181) beschriebenen Fälle. Es handelte sich um Patienten mit ausgedehnten Ekzemen, deren Wasserhaushaltsstörungen sich durch die großen Gewichtseinbußen (bis 8 kg in 4 Tagen) zu erkennen gaben, die sie bei reiner Milchdiät erlitten. Diese Ausschwemmung kam unter erheblichen täglichen Gewichtsschwankungen zustande. Zunahmen von 1900 g in 24 Stunden wechselten mit Abnahmen von 2400 g. Die extrarenale Wasserausscheidung schwankte dabei zwischen 200 g und 2900 g, die Urinmengen zwischen 700 g und 2800 g.

Alle diese Vorgänge spielen sich ab unter konstanten wärmereregulatorischen Bedingungen. Sie brauchen den Patienten nicht durch subjektive Empfindungen zum Bewußtsein zu kommen, und der Arzt kann sich durch die Inspektion der Haut oder durch die Befragung der Patienten kein zuverlässiges Urteil über sie verschaffen [Jean Meyer (181)]. Merkwürdigerweise können, wie ich wiederholt beobachtet habe, selbst große Mengen von über 3000 g ausgeschieden werden, ohne daß es zum subjektiven Gefühl des Schwitzens kommt.

Den beschriebenen Erscheinungen entsprechen offenbar die Beobachtungen [Zak (352), Kauf und Zak (133)] über das Versiegen der Schweißsekretion bei dekompensierten Herzkranken. Es ist mir nicht zweifelhaft, daß auch den von Silva-Mello (296, 297) und später von Zak (353—354) veröffentlichten Bilanzen mit negativen Zahlen für die Perspiration (s. S. 688) diese regulatorische Verminderung der extrarenalen Wasserausscheidung zugrunde liegt.

In das gleiche Kapitel gehört die schon länger bekannte extrarenale Ausschwemmung von Ödemen [Paessler (215), Veil (323), Volhard (333), Heineke (116), Krehl (143)].

Besonders Heineke gebührt das Verdienst, auf diesen Vorgang, der in der Literatur bis dahin nur in kurzen Nebenbemerkungen ein bescheidenes, kaum bekanntes Dasein gefristet hatte, durch einen besonderen Aufsatz die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben. Heineke wies auch schon auf die Verminderung der extrarenalen Wasserausscheidung beim Anwachsen der Ödeme hin. Doch hat auch er die Bedeutung der von ihm beschriebenen Erscheinung nicht erkannt und sie für die Lehre von der extrarenalen Wasserausscheidung nicht ausgewertet.

Die extrarenale Ausschwemmung von Ödemen spielt eine große Rolle. Sie ist unabhängig von der Ödemgenese. Ich habe sie bei kardialen und nephrogenen sowie bei insulinbedingten Ödemen beobachten können. Sie kann ohne medikamentöse Einwirkung erfolgen oder im Anschluß an Digitalis- bzw. Strophanthindarreichung eintreten. Die extrarenale Wasserausscheidung kann die Ausschwemmung von Ödemen vollbringen, ohne daß die Niere sich beteiligt, oder beide Wege werden in wechselnden Relationen benutzt. Die zahlenmäßigen Spitzenleistungen des renalen und extrarenalen Apparats können auf den gleichen Tag fallen oder alternieren. So beobachtete ich kürzlich die Ausschwemmung von Ödemen bei einer akuten Nephritis. Sie setzte ein mit einer Vermehrung der Harnmenge und einem gleichzeitigen Anstieg der extrarenalen Wasserausscheidung auf etwa 2000 g. Dann stieg am 3. Beobachtungstag die extrarenale Wasserausscheidung bis auf über 4000 g und ging in den nächsten Tagen auf normale Werte um 1200 g zurück. Erst zu dieser Zeit erreichte die Harnmenge ihr Maximum von etwa 3200 g.

Wenn Schwankungen des Körpergewichts und der Flüssigkeitszufuhr zusammenkommen, so kann die extrarenale Wasserausscheidung im Gegensatz zur Gleichförmigkeit der Nierenausscheidung ein ganz unregelmäßiges Verhalten zeigen. Ihre Parallelität mit der Gesamtwasserausscheidung läßt dann schon erkennen, daß ihre Verlaufskurve eine Funktion beider Variablen darstellt. Das läßt sich durch genauere Analyse oft deutlich machen [Heller (118)].

An dieser Stelle ist schließlich noch die Beeinflussbarkeit der extrarenalen Wasserausscheidung durch Diuretica im weiteren Sinne zu erwähnen. Die extrarenale Wasserausscheidung kann durch Strophanthin, Coffein, Euphyllin, Novasuro (Salyrgan s. unten) gesteigert werden [Veil (326), Nonnenbruch (209—210), Kempmann und Menschel (135), Zak (354), Freise (96), Heller (118)]. Es ist unwahrscheinlich, daß diese Substanzen eine direkte Beziehung zum extrarenalen Apparat haben. Das Entscheidende ist offenbar die Einwirkung auf zentrale Regulationsinstanzen des Wasserhaushalts. Welchen Weg das freigegebene Wasser geht, hängt sichtlich nicht von der einwirkenden Substanz, sondern von anderen, uns noch unbekanntem Bedingungen ab [Heller (118)]. Allerdings sind über diese Fragen noch weitere Untersuchungen notwendig. So besitzt vielleicht das Euphyllin eine unmittelbare Beziehung zum extrarenalen Apparat. Ebenso scheint die gewichts- bzw. wasservermindernde Wirkung von Obsttagen bei Fetten, die oft ausschließlich und sehr deutlich durch die extrarenale Wasserausscheidung herbeigeführt wird [Heller (118)], auf Beziehungen besonderer Art hinzuweisen. Das gleiche gilt anscheinend auch für die Entwässerung durch Wasserstöße [Aschner (6)].

Die Abhängigkeit der extrarenalen Wasserausscheidung von der Wasserausfuhr durch Niere und Darm. Zu den stärksten Beweisen für die wasserregulatorische Bedeutung der renalen Ausscheidung gehört nicht nur die Polyurie bei vermehrter Wasserzufuhr, sondern nicht weniger auch die Oligurie bei erhöhter Ausfuhr auf den anderen Wegen. Die Verminderung der Harnmenge bei starken Schweißen oder bei Durchfällen ist ja bekannt.

Auch die extrarenale Wasserausscheidung kann ein entsprechendes Verhalten zeigen. Die trockene Haut bei starken Wasserverlusten durch den Darm (Cholera) ist oft beschrieben worden. Genauere Bestimmungen der extrarenalen Wasserausscheidung in solchen Fällen sind mir aus der Literatur nicht bekannt.

Dagegen lassen sich über die Größe der extrarenalen Wasserausscheidung bei besonders starker Wasserausfuhr durch die Niere zahlenmäßige Angaben machen. Eine regulatorische Verminderung ist natürlich nur zu erwarten, wenn die Polyurie nicht durch Flüssigkeitszufuhr, sondern durch Diuretica herbeigeführt und der durch letztere bewirkte Durst der Gewebe nicht durch gleichzeitige Wasserzufuhr beseitigt wird. Auf die Nichtberücksichtigung dieses letzteren Umstandes sind vielleicht die wechselnden Angaben über das Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung beim Diabetes insipidus zurückzuführen [Strauß (313), Bürger (67), Flatten (95), Strubell (314), Vanini (322), Veil (324), Cassano (72)].

Ich habe wiederholt beobachtet, daß bei der Salyrgandiurese die extrarenale Wasserausscheidung mehr oder weniger stark absank. Davon abweichende Mitteilungen beziehen sich vielleicht auf Fälle, wo es nicht zu stärkerer Diurese kam. Denn offenbar bedarf es zur Herbeiführung der Verminderung der extrarenalen Wasserausscheidung einer akuten Verringerung des Körperwasserbestandes.

Auch beim Harnstoff, dessen diuretische Wirkung man durch Variierung der Dosen gut abstimmen kann, kann man die sukzessive Verminderung der extrarenalen Wasserausscheidung oft deutlich feststellen [Scherf (263), Heller (118), Becher und Janssen (36) Tierversuche].

Die Urandiurese führt beim Hund zur Verminderung der Perspiratio insensibilis [Heilig (114)].

Zusammenfassend kann man also sagen, daß bei Störungen des Wasserhaushalts die extrarenale Wasserausscheidung alle Eigenschaften aufweisen kann, die einen Vorgang als wasserregulatorisch charakterisieren. Die Abhängigkeit von der Wasserzufuhr, die Abhängigkeit von den spontanen und therapeutisch erzwungenen Änderungen des Körperwasserbestandes, die Anpassung an die besonderen Verhältnisse starker Wasserausfuhr auf den anderen Wegen beweisen zwingend, daß in diesen Fällen nicht wärmeregulatorische, sondern wasserregulatorische Faktoren die Größe der extrarenalen Wasserausscheidung bestimmen.

Dagegen läßt sich beim gesunden Erwachsenen bis jetzt kein gleicher Beweis für die wasserregulatorische Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung erbringen. Die Angabe über eine Verminderung der extrarenalen Wasserausscheidung beim Wasserversuch im Aufsein [Seyderhelm und Goldberg (290—292)], die im Hinblick auf die unter den gleichen Umständen erfolgende Verminderung der Harnausscheidung als ein Hinweis auf eine Beziehung zum Wasserhaushalt gedeutet werden könnte, hat sich als irrig herausgestellt [Heller und Natanson (120—121)]. Auch die Beeinflussung der Hautwasserabgabe, unter Standardbedingungen kurzfristig gemessen, durch Calcium- und Traubenzuckerinjektionen [Moog und Eimer (198)] ist zu vieldeutig, um mit Sicherheit auf wasserregulatorische Vorgänge bezogen werden zu dürfen.

Die Rückwirkung der im Dienste des Wasserhaushalts erfolgenden extrarenalen Wasserausscheidung auf den Wärmehaushalt.

Auf welches Problem der folgende Abschnitt ausgeht, braucht nach den vorhergehenden Kapiteln nicht mehr auseinandergesetzt zu werden.

Es kommt nur das dampfförmig abgegebene Wasser in Betracht, denn das Wasser, das den Körper flüssig verläßt, entzieht ihm keine wesentlichen Wärmemengen. Wasserverdampfung jedoch muß, auch wenn sie nur zum Zwecke der Wasserausfuhr geschieht, die Wärmeökonomie des Körpers beeinflussen.

Diese wichtige und interessante Frage kann leider heute nur theoretisch erörtert werden.

Man bedenke, daß die wasserregulatorische Tätigkeit des extrarenalen Apparates recht erhebliche Wassermengen in Bewegung setzen kann. Wenn man annimmt, daß die „normale“, d. h. die den wärmeregulatorischen Bedingungen entsprechende Menge 1000 g beträgt, so kann man die wasserregulatorisch eintretenden Änderungen etwa mit einer Verringerung von 700 und einer Vermehrung von vielleicht 2000—3000 g Wasser begrenzen. Diese Grenzwerte bedeuten gegenüber den gewöhnlichen Verhältnissen ein Minus an Wärmeabfuhr von $700 \times 0,6 = 420$ Calorien bzw. ein Plus von $2000—3000 \times 0,6 = 1200—1800$ Calorien. Daß die Wärmeregulation durch diese Vorgänge beeinflußt wird, dürfte klar sein. Man kann davon ausgehen, daß sie die Beanspruchung innerhalb der geschilderten Grenzen wohl ohne weiteres bewältigt. Ich habe weder bei den beschriebenen Verminderungen der extrarenalen Wasserausscheidung, obgleich sie sicher viele Monate bestanden, noch bei den Steigerungen Abweichungen von der normalen Körpertemperatur beobachtet.

Offenbar sind theoretisch zwei Möglichkeiten der Regulierung vorhanden. Entweder wird die Wärmeproduktion eingeschränkt bzw. vermehrt oder die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung erfährt eine entsprechend angepaßte Regulation. Man müßte in diesem Fall annehmen, daß sie bis auf sehr niedrige Werte heruntergeschraubt werden kann. Man wird wohl bis auf weiteres die Regulierung durch Modifizierung der Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung für wahrscheinlicher halten. Wenn das spezifische Strahlungsvermögen der Haut eine Konstante ist, wie man heute im Gegensatz zu früheren Angaben [Masje (173)] annehmen muß [Cobet (73)], so müßte man eine entsprechende Erniedrigung der mittleren Hauttemperatur postulieren.

In der Literatur hat diese Frage bis jetzt fast keine Beachtung gefunden. Ribadeau-Dumas und Jean Meyer (227) halten die Konstanz der Wärmeproduktion auch bei wasserregulatorisch bedingter Steigerung der extrarenalen Wasserausscheidung für so sicher und selbstverständlich, daß sie den „calorischen Quotienten“, d. i. das Verhältnis Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung zu Gesamtwärmeabgabe in solchen Fällen ohne weiteres zu 90%—95% ansetzen.

Dagegen haben die Tierzüchter [Henneberg (124), Maercker (171)], die mastverschlechternde Wirkung großer Wasserzufuhren auf die angeblich dadurch bedingte Steigerung der Perspiratio insensibilis und die in ihrem Gefolge auftretende Erhöhung der Wärmeproduktion zurückgeführt.

Es wäre sehr zu wünschen, daß diese Fragen am Menschen näher untersucht würden.

Zusammenfassung.

Nachdem in den vorhergehenden Kapiteln versucht worden ist, das Wesen der extrarenalen Wasserausscheidung und ihre Bedeutung für den Organismus des Menschen aus den vorhandenen Erfahrungen im einzelnen zu erschließen, wird es vorteilhaft sein, zum Schluß die Feststellungen, die sich ergeben haben, in einer kurzen zusammenhängenden Darstellung zusammenzufassen.

Die extrarenale Wasserausscheidung ist die Summe des durch die Atmung und durch die Haut abgegebenen Wassers.

Das mit der Atmung abgegebene Wasser stammt aus den Schleimhäuten der Atemwege. Seine Menge ist in gewissen Grenzen vom Körper aktiv regulierbar durch Beeinflussung der Temperatur der Expirationsluft und hauptsächlich der Ventilationsgröße. Die der aktiven Regulation unterworfenene Variationsbreite erstreckt sich auf den kleineren Teil der gesamten Atmungswasserabgabe. Der größere Teil stellt einen unbeeinflussbaren, nur von den physikalischen Eigenschaften der Inspirationsluft abhängigen Posten dar.

Das von der Haut abgegebene Wasser wird zu einem beträchtlichen Teil von den nichtdrüsigen Bestandteilen der Epidermis ohne Vermittlung der Knäueldrüsen geliefert. Die Größenschwankungen der extrarenalen Wasserausscheidung spielen sich ganz überwiegend an ihrem cutanen Anteil ab. Die Wasserausscheidung durch die Haut, gleichviel ob sie durch sekretorische oder durch nichtsekretorische Mechanismen erfolgt, steht unter der aktiven Regulation des Organismus. Ihre Beeinflussbarkeit durch die Umgebungsfaktoren beruht nicht auf einer direkten physikalischen Abhängigkeit von diesen. Ihr Verhalten entspricht nicht den physikalischen Verdunstungsgesetzen, sondern wird beherrscht von den vital regulierten Flüssigkeits- und Temperaturverhältnissen der abdunstenden Schicht.

Jede extrarenale Wasserausscheidung bedeutet zugleich Wärme- und Flüssigkeitsausfuhr. In funktioneller Hinsicht ist die extrarenale Wasserausscheidung sowohl dem Wärmehaushalt als dem Wasserhaushalt zugeordnet. Sie ist als wärmeregulatorischer oder wasserregulatorischer Vorgang aufzufassen je nach dem Gebiet, zu dem die primär auslösenden Faktoren gehören.

Demgemäß kann man die extrarenale Wasserausscheidung in zwei Anteile zerlegen, in den wärmeregulatorischen und in den wasserregulatorischen Anteil, und beide gesondert betrachten.

Unter dem wärmeregulatorischen Anteil wäre die Menge zu verstehen, die bei Sistieren aller Ansprüche an die Wasserausfuhr des Organismus allein aus wärmeregulatorischen Notwendigkeiten abgegeben wird. Sie ist für mittlere Verhältnisse der Umgebungstemperatur und Wärmeproduktion sicherlich erheblich kleiner als der vom normalen Erwachsenen unter diesen Bedingungen ausgeschiedene Betrag. Das wird durch den Umstand bewiesen, daß die Wärmeregulation bei mittleren Außenbedingungen und offenbar normaler Wärmeproduktion mit Beträgen von 300—400 g extrarenaler Wasserausscheidung ohne Störungen bewerkstelligt werden kann. Daß die extrarenale Wasserausscheidung unter Standardbedingungen nur dann auf so niedrige Werte sinkt, wenn die Wasserzufuhr ganz gedrosselt wird, oder wenn bei Störungen des Wasserhaushalts Wasser in den Geweben mit besonderer Intensität zurückgehalten wird,

oder wenn durch Diuretica oder durch Diarrhöen akute Verminderungen der Wasservorräte des Körpers zustande kommen, führt zu der Vorstellung, daß der Gewebdurst bzw. der mit ihm gleichbedeutende Fortfall der Notwendigkeit zur Wasserausfuhr der entscheidende Faktor ist. Daher ist anzunehmen, daß in dem Betrag der normalen extrarenalen Wasserausscheidung des Erwachsenen, der nicht durstet, immer ein gewisser wasserregulatorischer Anteil enthalten ist, der über die absolute wärmeregulatorische Notwendigkeit hinaus abgegeben wird.

Der wärmeregulatorische Anteil ist c. p. abhängig von der Wärmeproduktion. Daraus ergibt sich der Begriff eines Grundwertes der extrarenalen Wasserausscheidung als die Menge, die dem Grundumsatz zugehört. Daher ist die extrarenale Wasserausscheidung beim Morbus Basedow hoch, beim Myxödem niedrig. Bei der Steigerung des Umsatzes durch Nahrung oder Arbeitsleistung kommt zum Grundwert ein entsprechender Zuwachs. Bei gleichen Außenbedingungen ist die Art der Wärmeabgabe ungefähr die gleiche. Daraus folgt, daß c. p. zwischen Stoffwechsel und extrarenaler Wasserausscheidung eine gesetzmäßige quantitative Beziehung besteht. Man kann aus der Größe der extrarenalen Wasserausscheidung ungefähr auf den Energieumsatz schließen und umgekehrt.

Der wärmeregulatorische Anteil ist ferner abhängig von den Außenbedingungen, insoweit sie die Wärmeabgabe tangieren. Temperatur, relative Feuchtigkeit, Barometerdruck, Bewegung der umgebenden Luft modifizieren die extrarenale Wasserausscheidung wahrscheinlich nur dann, wenn sie die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung beeinflussen. Bei Zimmeraufenthalt sind die gewöhnlichen Schwankungen dieser Faktoren ohne wesentlichen Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung.

Die sekundären Rückwirkungen der wärmeregulatorisch bedingten extrarenalen Wasserausscheidung auf den Wasserhaushalt können sehr groß sein. Die Anpassung der Ausscheidung durch die Nieren und die Regulation der Wasserzufuhr bewirken den Ausgleich. Absinken des wärmeregulatorischen Anteils der extrarenalen Wasserausscheidung führt nicht zur Wasserretention, seine Erhöhung dagegen oft zur Wasserverarmung.

Der wasserregulatorische Anteil der extrarenalen Wasserausscheidung ist der Betrag, der unabhängig von den Bedürfnissen der Wärmeregulation abgegeben wird. Seine Bedeutung und sein Umfang wechseln im Verlaufe der verschiedenen Lebensalter und Körperzustände.

Er spielt eine große Rolle beim Säugling und im Kindesalter. Dort zeigt die extrarenale Wasserausscheidung unter Umständen eine direkte Beziehung zu der Wasserzufuhr, die nicht weniger deutlich ist als die analoge Abhängigkeit der Nierenabsonderung beim Erwachsenen. Bei Gewichtsschwankungen, besonders bei kranken Säuglingen, kann die extrarenale Wasserausscheidung allein die entsprechende Wasserausfuhrregulation repräsentieren.

Beim Erwachsenen tritt der wasserregulatorische Anteil der extrarenalen Wasserausscheidung unter normalen Bedingungen ganz zurück. Wann und unter welchen Erscheinungen sich dieser Übergang vollzieht, ist noch nicht bekannt. Daß auch beim normalen Erwachsenen ein wasserregulatorischer Anteil der extrarenalen Wasserausscheidung existiert, kann aus den erwähnten Beobachtungen am Durstenden und am Kranken gefolgert werden. Da die

extrarenale Wasserausscheidung jedoch unter gewöhnlichen Wasserverhältnissen beim gesunden Erwachsenen keine nachweisbare Beziehung zum Wasserhaushalt besitzt, muß man sich vorstellen, daß ihrem wasserregulatorischen Anteil hier gewisse Grenzen gesetzt sind. Wenn über den Zustand des absoluten Durstes hinaus Flüssigkeitszufuhr erfolgt, so steigt die extrarenale Wasserausscheidung und läßt dadurch ihren wasserregulatorischen Anteil auch beim gesunden Erwachsenen in Erscheinung treten. Aber schon bei relativ geringer Flüssigkeitszufuhr, die unter gewöhnlichen Verhältnissen nie unterschritten wird, wird der Punkt erreicht, über den der wasserregulatorische Anteil nicht mehr hinausgeht. Doch ist wohl zu beachten, daß es sich dabei nur um eine Hypothese handelt.

Erst bei Störungen des Wasserhaushalts gewinnt die extrarenale Wasserausscheidung wieder eine erhebliche Bedeutung für den Wasserhaushalt. Durch die Beziehung zur Flüssigkeitszufuhr, durch die Abhängigkeit von Retention und Mobilisierung von Körperwasser und durch die unterstützende oder einsparende Reaktion auf diuretische Eingriffe wird bewiesen, daß die extrarenale Wasserausscheidung echte, wasserregulatorische Funktionen erfüllt. Die extrarenale Wasserausscheidung kann dann zum beherrschenden Faktor der Ausfuhrregulation werden, während die regulatorische Bedeutung der Nierenausscheidung stark geschmälert erscheint.

Die Bedingungen, unter denen die wasserregulatorische Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung manifest wird, sind noch nicht genauer anzugeben. Es handelt sich weder um bestimmte Organveränderungen noch um eine eigentliche Unfähigkeit der Niere zur Wasserausscheidung.

Die Rückwirkung der wasserregulatorisch bedingten extrarenalen Wasserausscheidung auf die Wärmeregulation ist ein logisches Postulat. Doch ist noch nicht sicher bekannt, ob sie ganz durch entsprechende Veränderungen der Wärmeabgabe ausgeglichen oder ob auch die Wärmeproduktion dabei beansprucht wird.

Schluß.

Der leitende Gedanke bei der Abfassung dieser Arbeit war die Absicht, den Nachweis zu liefern, daß die extrarenale Wasserausscheidung für die Klinik kein erledigtes Gebiet ist. Aus den Ergebnissen der Arbeit geht hervor, daß eine Vernachlässigung der extrarenalen Wasserausscheidung durch die Klinik nicht gerechtfertigt ist.

Die genauere quantitative Betrachtung ihres wärmeregulatorischen Anteils gibt der Klinik nicht nur eine erwünschte Kontrollmöglichkeit, sondern darüber hinaus die Möglichkeit, über Stoffwechselfragen Aufschluß zu gewinnen, die bis jetzt unbearbeitet bleiben mußten.

Für die Probleme des Wasserhaushalts wird die Berücksichtigung der extrarenalen Wasserausscheidung nicht nur ein Vorteil, sondern eine Notwendigkeit sein.

Schon die Tatsache, daß die Rückwirkungen einer wärmeregulatorischen Wasserdampfabgabe nur bei Kenntnis der extrarenalen Wasserausscheidung als solche erkannt werden können, macht alle Untersuchungen, bei denen die Wasserausfuhr gemessen werden soll und die extrarenale Wasserausscheidung nicht

bestimmt worden ist, in einem entscheidenden Punkte unvollständig. Die Erkenntnis jedoch, daß die extrarenale Wasserausscheidung nicht nur wärme-regulatorische Abhängigkeiten zeigt, sondern auch einen, gerade bei Störungen des Wasserhaushalts sehr breiten Bezirk der Wasserausfuhrregulation übernehmen kann, beweist zwingend, daß die Klinik auf das Studium der extrarenalen Wasserausscheidung nicht verzichten darf.

Diese Arbeit sollte zeigen, daß unsere Kenntnisse über die Beziehungen der extrarenalen Wasserausscheidung zum pathologischen Wasserhaushalt noch sehr unvollständig sind. Nur die Klinik hat die Möglichkeit, die Lücken auszufüllen. Sie wird aus der Beschäftigung mit diesen Fragen nicht ohne Gewinn hervorgehen.

XII. Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie

nebst Bemerkungen zu ihrer Pathogenese und Ätiologie.

Von

P. György-Heidelberg.

Mit 31 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		753
Einleitung		806
Fragen der Begriffsbestimmung:		
a) Rachitis		807
b) Tetanie		811
Diagnose:		
a) Rachitis		812
Klinik		812
Röntgenoskopie		812
Chemische Diagnostik		817
b) Tetanie		830
Ätiologie		838
Experimentelle Rachitis.		847
Experimentelle Tetanie		856
Pathogenese		857
Die Bedeutung der Epithelkörperchen für die Pathogenese der Rachitis und der „idiotischen“ Tetanie		892
Die Wechselbeziehungen zwischen Rachitis und Tetanie		899
Besondere Formen der Rachitis und Tetanie		904
Zähne und Rachitis		908
Die spezifisch antirachitischen Verfahren:		
a) Die direkte Bestrahlung.		912
b) Indirekte Strahlentherapie.		920
Die Frage der Hypervitaminose		937
c) Lebertran		951
Sonstige Behandlungsmethoden der Rachitis		958
Die Beeinflussung der Rachitis auf dem Umwege über den mütterlichen Organismus		960
Die symptomatische Behandlung der Tetanie		962

Literatur.

1. Abels: Über die mechanischen und chemischen Bedingtheiten der Schädelverknöcherung beim Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **31**, 366 (1925/26).
2. — Über den Kuppenweichschädel beim Neugeborenen (Druckweichschädel). Wien. klin. Wschr. **1926 I**, 653.
3. — und Dora Karplus: Die Bedeutung der angeborenen Ossifikationsschwäche für die Rachitistentstehung. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 34, 1069.
4. — Die angeborenen Formabweichungen des menschlichen Schädels und ihre Entstehung. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 39, 1217.
5. — und Dora Karplus: Über die Bedeutung der angeborenen Osteoporose für die Rachitistentstehung. Z. Kinderheilk. **44**, 365 (1927).
6. — Das Entstehen und Vergehen der lokalisierten Schädelweichungen beim Neugeborenen. Klin. Wschr. **1927**, 2040.
7. Ackerson-Blish-Mussehl: A study of the phosphorus, calcium and alkaline reserve of the blood sera of normal and rachitic chicks. J. of biol. Chem. **63**, 75 (1925).
8. Adam: Über den Wert der Diastasebestimmung im Harn für die Beurteilung der Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **27**, 425 (1924).
9. — Über Insulinwirkung bei Spasmophilie des Säuglings. Klin. Wschr. **1925 II**, 1551.
10. — Über Störung und Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Rachitis und Spasmophilie. Jb. Kinderheilk. **113**, 61 (1926).
11. — Inaktivierung des antirachitischen Faktors im Lebertran durch Bestrahlen mit Ultraviolettlicht. Klin. Wschr. **1926**, 1648.
12. — Ist das antirachitische Vitamin des Lebertrans ein bestrahltes Ergosterin? Klin. Wschr. **1927**, 1289.
13. — Zur Frage der Rachitisprophylaxe. Klin. Wschr. **1928 II**, 1825.
14. Adams-Mc. Collum: A method for biological assay of cod liver oil. J. of biol. Chem. **78**, 495 (1928).
15. Adlersberg: NH_3 -Ausscheidung bei der Hungerosteopathie und der chronischen Unterernährung. Biochem. Z. **132**, 2 (1922).
16. — und Porges: Die Behandlung der Tetanie mit Ammonphosphat. Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 517.
17. — — Tetanie und Alkalosis. Klin. Wschr. **1923 II**, 2024.
18. — — Die Einwirkung von Säuren und Alkalien auf die Tetaniekrankheit. Z. exper. Med. **42**, 678 (1924).
19. — — Die neurotische Atmungstetanie, eine neue klinische Tetanieform. Wien. Arch. klin. Med. **8**, 185 (1924).
20. Aengenendt: Rachitisprophylaxe in der Säuglingsfürsorge. Gesdh.fürs. Kindesalt. **3**, 38 (1928).
21. — Zur Praxis der Vigantolprophylaxe der Rachitis. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1882.
22. Agduhr: Post-natal development under different conditions of nutrition and circumstances of functioning. 1. The changes in the heart through the presence of cod-liver oil (Oleum jecoris Aselli) in the food. Acta paediatr. (Stockh.) **5**, 319 (1926).
23. — Changes in the organism caused by cod-liver oil added to the food. Acta paediatr. (Stockh.) **6**, 165 (1926).
24. — Are the so-called „A“ vitamins in cod liver oil the cause of its toxic effect on the organism; and can a basal diet complete as regards the so-called „B“ and „C“ vitamin contents, prevent this toxic effect. Acta paediatr. (Stockh.) **7**, 289 (1928).
25. Aidin: Irradiated ergosterol in the treatment of rickets. Lancet **214**, 229 (1928).
26. Akijja, Minoru: Klinische und experimentelle Studien über die anorganischen Salze und das Säurebasengleichgewicht im Blut beim Fieber. Z. klin. Med. **109**, 312 (1928).
27. Alwens: Über die Beziehungen der Unterernährung zur Osteoporose und Osteomalacie. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 1071.
28. — Zur Therapie der Hungerosteopathien. Ther. Halbmh. **35**, 5 (1921).
29. — Spätrachitis, Osteomalacie, senile Osteoporose, Hungerosteopathie. In Bergmann-Staehelins Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl., Bd. 4, S. 1. Berlin 1926.
30. — und Graßheim: Klinisches und Experimentelles zur Strontiumtherapie. Münch. med. Wschr. **1921 II**, 1344.

31. Anderson, Grace: The calcium and phosphorus content of the blood in normal and rachitic children. *Brit. J. Childr. Dis.* **21**, 33 u. 107 (1924).
32. — The treatment of infantile tetany. *Glasgow Med. J.* **103**, 159 (1925).
33. — und St. Graham: Some factors concerned in the aetiology of tetany in children. *Quart. J. Med.* **18**, 62 (1924).
34. Apert, E.: Les altérations osseuses dans les néphrites atrophiques infantiles. Nanisme rénal. Pseudo-rachitisme rénal. *Presse méd.* **36**, 577 (1928).
35. Armand-Delille: Rachitisme et lumière. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **41**, 852 (1925).
36. — — Le rachitisme. La pathogénie par carence solaire et son traitement hélio-marin. *Bull. méd.* **39**, 611 (1925).
37. — — La prophylaxie du rachitisme par l'héliothérapie chez le nourrisson. Statistique d'une chambre d'allaitement. *Bull. méd.* **41**, 854 (1927).
- 37a. Aron-Sebauer: Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. *Biochem. Z.* **8**, 1 (1908).
38. — Moderne Rachitisbehandlung. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2444.
39. Aschenheim: Übererregbarkeit im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der kindlichen Tetanie (pathologischen Spasmophilie). *Erg. inn. Med.* **17**, 153 (1919).
40. — Das Wesen der Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1923 I**, 85.
41. Ashcroft: G. V., Renal rickets. *J. Bone Surg.* **8**, 279 (1926).
42. Aurnhammer: Rachitisprophylaxe bei Frühgeburten (Verhütung durch jekorierte Buttermilch). *Arch. Kinderheilk.* **79**, 253 (1926).
- 42a. — Rachitisprophylaxe bei Frühgeburten. *Mtschr. Kinderheilk.* **34**, 232 (1926).
43. — Kollmann: Rachitisbehandlung mit Vigantol (zugleich ein Beitrag zur Frage des angeborenen Weichschädels und der rachitischen Genese der Kraniotabes). *Arch. Kinderheilk.* **87**, 138 (1929).
44. Ayer-Hentschel: Über Stoffwechselveränderungen bei Rachitis II. Zum Kohlenhydratstoffwechsel. *Z. Kinderheilk.* **45**, 289 (1928).
45. Baar, H.: Über Insulinwirkung bei Spasmophilie des Säuglings. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1822.
46. — Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Tetanie und Wasserhaushalt. *Z. Kinderheilk.* **46**, 502 (1928).
47. Bach: Bestrahlung mit Quarzlampe „Künstliche Höhensonne“. Aufl. 16, Bd. 17, S. 42.
48. Bahl: Erfahrungen mit Vigantol. *Z. Kinderheilk.* **46**, 563 (1928).
49. — Moderne Rachitisbehandlung. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 263.
50. Bakucz: Beiträge zur Kenntnis der entgiftenden Wirkung des Traubenzuckers bei Guanidinvergiftung. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 70.
51. — Beiträge zur Kenntnis der entgiftenden Wirkung des Traubenzuckers bei Guanidinvergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **110**, 121 (1925).
52. Bakwin-Bakwin: Seasonal variation in the calcium content of infants serum. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 994 (1927).
53. Baldwin, F. M., V. E. Nelson and C. H. Mac Donald: The influence of vitamin D deficiency of gaseous exchange in chicks. *Amer. J. Physiol.* **85**, 482 (1928).
54. Bamberg-Huldschinsky: Über angeborene Knochenbrüchigkeit. *Jb. Kinderheilk.* **78**, 214 (1913).
55. Bamberger-Degkwitz: Taktische Fragen zur Organisation einer umfassenden Rachitisprophylaxe. *Gesdh.fürs. Kindesalt.* **3**, 181 (1928).
56. — Spranger: Vigantol bei tuberkulösen Kindern. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 1116.
57. — Zur Frage der Vigantolschäden. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 399.
58. Baranski-Popowski: Zuckerkurve bei Rachitis. *Zit. nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 305 (1925).
59. Barber: Renal dwarfism. *Quart J. Med.* **14**, 205 (1920/21).
60. — Renal dwarfism. *Guy's Hosp. Rev.* **72** (1922).
61. — Renal dwarfism. A study of the course of the disease from seventeen cases. *Guy's Hosp. Rev.* **76** (1926).
62. Barenberg-Bloomberg: The significance of craniotabes and bowing of the legs. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 716 (1924).
63. Barker-Sprunt: A spontaneous attack of tetany during a paroxysm of hyperpnoea in a psycho-neurotic patient convalescent from epidemic encephalitis. *Endocrinology* **6**, 1 (1922).

64. Barr-Bulger-Dixon: Hyperparathyroidism. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 951 (1929).
65. Barthez-Rilliet: *Handbuch der Kinderheilkunde 1855*, Leipzig.
66. Basch: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. *Jb. Kinderheilk.* **64**, 285 (1906).
67. Bauer, K. H.: Über Osteogenesis imperfecta. Zugleich ein Beitrag zur Frage einer allgemeinen Erkrankung sämtlicher Stützgewebe. *Dtsch. Z. Chir.* **154**, 166 (1920).
68. — Über Identität und Wesen der sog. Osteopsathyrosis idiopathica und Osteogenesis imperfecta. Zugleich ein Beitrag zur Konstitutionspathologie chirurgischer Krankheiten. *Dtsch. Z. Chir.* **160**, 289 (1920).
69. Baumann: Zur Frage der Anämie bei Rachitis. *Mschr. Kinderheilk.* **39**, 193 (1928).
70. Bazett, H. C. and J. B. S. Haldane: Some effects of hot baths on man. *J. of Physiol.* **55**, 341 (1921).
71. Bayer: Über den Calciumgehalt des Blutes bei der Guanidinvergiftung. Ein Beitrag zur Tetaniefrage. *Z. exper. Med.* **27**, 119 (1922).
72. — -Form: Tetanie und Guanidinvergiftung. *Z. exper. Med.* **40**, 445 (1924).
73. Beck, W.: Über die Behandlung der Rachitis mit bestrahltem Ergosterin. *Ther. Gegenw.* **68**, 401 (1927).
74. Beck, R.: Verhältnis der Urin- und Blutdiastase bei Rachitis. *Zit. nach Zbl. Kinderheilk.* **20**, 247 (1927).
75. Behrendt, H. und Kahn: Die Wirkung parasymphathikotroper Mittel auf die elektrische Muskeleerregbarkeit bei gesunden und spasmophilen Säuglingen. *Z. exper. Med.* **31**, 438 (1923).
76. — und E. Freudenberg: Über die Angriffspunkte der tetanigenen Reize. Beobachtungen bei der Atmungstetanie. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 866 u. 919.
77. Behrendt-Klonk: Über das Trousseau'sche Phänomen. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1311.
78. — -Hopmann: Über nichttetanoide Erregbarkeitsveränderungen. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2233.
79. — — Über experimentelle Beeinflussung der indirekten galvanischen Muskel-erregbarkeit. *Z. exper. Med.* **46**, 564 (1925).
80. — Über die antirachitische Wirkung des „Unverseifbaren“ im Lebertran. *Z. Kinderheilk.* **39**, 619 (1925).
81. — Über die Beziehungen der Elektrolytverteilung zum Funktionszustand der quergestreiften Skelettmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Tetanie. *Z. Kinderheilk.* **41**, 499 (1926).
82. — -Berberich: Experimenteller Beitrag zur Vigantolwirkung. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 50, 2134.
83. Benatt-Händel: Kalium- und Calciumwirkung auf die Harnacidität. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1621.
84. Benavente, J. G.: El raquitismo y la Accion curativa del Vigantol. *Diss. Chile 1928*.
85. Beninde: Die Verbreitung der durch die Hungerblockade hervorgerufenen Knochen-erkrankungen unter der Bevölkerung. *Veröff. Med.verw.* **10**, 121 (1920).
86. Benjamin: Zur Differentialdiagnose pseudoleukämieartiger Krankheitsbilder im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **6**, 531 (1910).
87. — Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. Blutungsbereitschaften. In Pfaundler-Schloßmann, *Handbuch der Kinderkrankheiten I*. Leipzig 1923.
88. Berend: Die Magnesiumsulfatbehandlung der spasmophilen Krämpfe. *Mschr. Kinderheilk.* **12**, 269 (1913/14).
89. Berg, R.: Über die Ausscheidung von per os eingeführten Phosphaten, besonders der Calciumphosphate. *Biochem. Z.* **30**, 107 (1911).
90. — Die Vitamine. Leipzig: S. Hirzel 1927.
91. Bergeim, O.: Calciumabsorption. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 777 (1926).
92. Berkeley-Beebe: A contribution to the physiology and chemistry of the parathyroid gland. *J. med. Res.* **20**, 149 (1909).
93. Berman: A crystalline substance from the parathyroid glands that influences the calcium content of the blood. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 465 (1924).
94. — The effect of a protein-free acid-alcohol extract of the parathyroid glands upon the calcium content of the blood and the electrical irritability of the nerves of parathyreodectomized and normal animals. *Amer. J. Physiol.* **75**, 358 (1926).

95. Bernhardt: Zur Frage des Mineralstoffwechsels. *Z. klin. Med.* **100**, 735 (1924).
96. — und Rabl: Experimentelle Störungen des Mineralstoffwechsels und ihr Einfluß auf die Wirkung des weißen Phosphors. *Z. klin. Med.* **102**, 147 (1925).
97. — Zur Wirkung des weißen Phosphors auf den Kalkstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **102**, 174 (1925).
98. Bernheim-Karrer: *Vers. Schweiz. Ges. Kinderheilk.* **1927**. *Schweiz. med. Wschr.* **1927 II**, 1275.
99. — — und Zaruski: Über Pigmentierung der Haut nach Vigantoldarreicherung. *M Schr. Kinderheilk.* **42**, 24 (1929).
100. v. Bernuth-Duken: Klinische Beobachtungen über Stuhlbeschaffenheit und Cylindrurie bei Salzsäuremilch. *Arch. Kinderheilk.* **80**, 241 (1927).
101. — „Salzsäuremilch“ zur Behandlung der Spasmophilie. *Fortschr. Ther.* **3**, 427 (1927).
102. Bethke-Steenbock-Nelson: Fat soluble vitamins XV. Calcium and phosphorus relations to growth and composition of blood and bone with varying vitamin intake. *J. of biol. Chem.* **58**, 71 (1923/24).
103. — Kennard-Kik: Nutritional studies of the growing chick. I. The relation of sunlight and green clover to leg weakness in chicks. *J. of biol. Chem.* **63**, 377 (1925).
104. Beumer: Über den Cholesterinstoffwechsel beim Brustkind und den Cholesteringehalt des Serums bei verschiedenen Krankheiten. *M Schr. Kinderheilk.* **15**, 581 (1918).
105. — Über Cholesterinbilanzen und ihre Regulierung beim Säugling. *Z. Kinderheilk.* **33**, 184 (1922).
106. — Schäfer: Die Adrenalin-Hyperglykämie beim Säugling und ihre Beeinflussung durch Calcium und andere Bedingungen. *Z. Kinderheilk.* **33**, 34 (1922).
107. — Soecknick: Über organische Acidose bei anorganischer Acidose und Alkalose. *Z. Kinderheilk.* **37**, 236 (1924).
108. — Über das Rachitisproblem und die Wirkung ultravioletter Strahlen auf das Cholesterin. *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 1585.
109. — Über Veränderungen des Cholesterins bei Ultraviolettbestrahlung. *Klin. Wschr.* **1926 II**, Nr 42, 1962.
110. — und Falkenheim: Idiopathische Tetanie. Hämokrinin und Epithelkörperchen-Hormon. *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 818.
111. — Über die Pathogenese der Tetanie. *Med. Klin.* **1926 I**, 360.
112. — und Falkenheim: Über das Ergosterin und seine antirachitische Wirksamkeit bei Säuglingen. *Klin. Wschr.* **1927 I**, Nr 17, 798.
113. — Über den Versuch einer Ergosterinbilanz. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 941.
114. — Das antirachitische Prinzip. *M Schr. Kinderheilk.* **38**, 44 (1928).
115. Biancani-Biancani: Spasmophilie et tétanie, traitement par les rayons ultraviolets. *J. Méd. franç.* **14**, 399 (1925).
116. Biedl: *Innere Sekretion*. 4. Aufl. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1922.
117. Bills, Ch. and Mc Donald: Antiricketic substances IV. The polymerization of cholesterol. *J. of biol. Chem.* **68**, 821 (1926).
118. — Honeywell-Mc Nair: Antiricketic substances VII. Biochemical and spectroscopic studies on purified cholesterol. *J. of biol. Chem.* **76**, 251 (1928).
119. — — Cox: Antiricketic substances IX. Quantitative biophysical studies on the activation of ergosterol. *J. of biol. Chem.* **80**, 557 (1928).
120. — Brickwedde: The activation of cholesterol at liquid oxygen temperature. *Nature (Lond.)* **121**, 452 (1928).
- 120a. Binger, C.: Toxicity of phosphates, in reaction to blood calcium and tetany. *J. of Pharmacol.* **10**, 105 (1917).
121. Birk: Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Säuglinge. *M Schr. Kinderheilk.* **7**, 450 (1908).
122. — Orgler: Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. *M Schr. Kinderheilk.* **9**, 544 (1910).
123. — Schall: Strahlenbehandlung bei Kinderkrankheiten. In H. Meyers Lehrbuch der Strahlentherapie Bd. 3, S. 14. 1926. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg.
124. Blencke: Zur Frage der Hungerosteopathien. *Veröff. Med.verw.* **11**, 253 (1920).
125. Bleuler: Zur Ätiologie und Therapie der nicht-puerperalen Osteomalacie. *Münch. med. Wschr.* **1893**, Nr 15, 277.
126. Bliß: Eine Untersuchung über die Epithelkörperchen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur Säuglingstetanie. *Z. Kinderheilk.* **2**, 538 (1911).

127. Bloch: Der fettlösliche A-Stoff und die Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **25**, 36 (1923).
128. — Blindness and other diseases in children arising from deficient nutrition (lack of fat-soluble A factor). Amer. J. Dis. Childr. **27**, 139 (1924).
129. Bloch, C. E. and F. Faber: Light and the antirachitic factor. Amer. J. Dis. Childr. **30**, 504 (1925).
130. — Clinical and anatomical investigations of infantilism intestinalis (Coeliac disease Samuel Gee). Acta paediatr. (Stockh.) **7**, Suppl., 207 (1928).
131. Blum-Delaville-van Cauelaert: Sur la pathogénie du rachitisme. Rapports entre les phénomènes d'ossification et de décalcification et l'état physico-chimique du sang. Presse méd. **33**, 801 (1925).
132. — — — Sur les rapports entre l'état physico-chimique des humeurs et les phénomènes d'ossification et de décalcification. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 182 (1925).
133. — — — Contribution à l'étude de la pathogénie du rachitisme. C. r. Acad. Sci. Paris **179**, 1628 (1925).
134. Blum: Studien über die Epithelkörperchen usw. Jena: Gustav Fischer 1925.
135. — Die innere Sekretion des Epithelkörperchens und die Möglichkeit ihres Ersatzes; gleichzeitig ein Beitrag zur Behandlung der Epithelkörperchentetanie des Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1926 II**, 1539.
136. — und F. Binswanger: Weitere Studien über die Epithelkörperchen. Jena: Gustav Fischer 1927.
137. — Enthalten Blut und Serum einen Schutzstoff gegen die Folgen der Parathyreoidektomie? Pflügers Arch. **219**, 177 (1928).
138. Blumenfeldt: Über den Einfluß von Kalium- und Calciumsalzen auf die Erregbarkeit des Froschnerven (untersucht mit Zeit- und Momentreizen). Biochem. Z. **156**, 236 (1925).
139. — Die Chronaxie und ihre Bedeutung für die Elektrodiagnostik. Klin. Wschr. **1928 I**, 97.
140. Blühdorn: Untersuchungen über die therapeutisch wirksame Dosierung von Kalksalzen mit besonderer Berücksichtigung der Spasmophilie. Berl. klin. Wschr. **1913 I**, 1057.
141. — Untersuchungen über die therapeutisch wirksame Dosierung von Kalksalzen mit besonderer Berücksichtigung der Spasmophilie. Mschr. Kinderheilk. **12**, 185 (1914).
142. — und Thyssen: Über die medikamentöse Beeinflussung des Serumkalkspiegels bei Spasmophilie. Klin. Wschr. **1923 I**, 78.
143. — Zur Praxis der Kalktherapie bei Spasmophilie. Mschr. Kinderheilk. **24**, 548 (1923).
144. Boas-Chick: The influence of diet and management of the cow upon the deposition of calcium in rats receiving a daily ration of the milk in their diet. Biochemic. J. **18**, 433 (1924).
145. — The antirachitic value of winter spinach I. The influence of fresh green winter spinach upon the retention of calcium and phosphorus by young rats. Biochemic. J. **20**, 153 (1926).
146. Bohe: Schädelmessungen und Lumbaldruckbestimmungen am Rachitiker. Jb. Kinderheilk. **118**, 340 (1928).
147. v. Bokay: Z., Untersuchungen über die Verteilung des Serumalkalis im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **114**, 301 (1926).
148. Bond: On irradiated ergosterol as a dressing for wounds. Brit. med. J. **3504**, 339 (1928).
149. Bors: Vigantol und Frakturheilung. Zbl. Chir. **54**, Nr 51 (1927).
150. Boruttau-GraBheim: Untersuchungen über Pharmakologie des Strontiums. Z. exper. Med. **27**, 213 (1922).
151. Bosanyi, A. v.: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Rachitis. Die biologische Funktion des Knochenmarkes. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 61 u. 97.
152. — Experimente zur Klärung der Pathogenese der Rachitis. II. Über den biologisch wirkenden Faktor des Knochenmarks. Jb. Kinderheilk. **109**, 164 (1925).
153. — Experimental studies on rickets III. Protein substances as a factor in normal osteogenesis and in the healing of rickets. Amer. J. Dis. Childr. **30**, 780 (1925).
154. — Neuere Erfolge der experimentellen Rachitisforschung. Jb. Kinderheilk. **117**, 240 (1927).
155. Bosch: Über die Verhütung der Rachitis in der Anstalt. Gesdh. fürs Kindesalt. **1**, 557 (1926).

156. Bossert: Über die Auslösbarkeit von Ödemen und Carpopedalspasmen bei Spasmophilen durch salzarme Ernährung. *Jb. Kinderheilk.* **92**, 121 (1920).
157. — Zur Pathogenese der Carpopedalspasmen. *Mscr. Kinderheilk.* **30**, 253 (1925).
158. Bossi: Die Nebennieren und die Osteomalacie. *Arch. Gynäk.* **83**, 505 (1907).
159. — Nebennieren und Osteomalacie. *Zbl. Gynäk.* **1907**, 69, 172.
- 159a. Bourdillon, Fischman, Jenkins and Webster: The absorption spectrum of vitamin D. *Proc. roy. Soc. Lond.* **104**, 561 (1929).
160. Bourguignon: *La chronaxie chez l'homme*. Paris: Masson et Cie 1923.
161. — et Haldane: Evolution de la chronaxie au cours de la crise de tétanie expérimentale par hyperpnée. *C. r. Acad. Sci. Paris*, Jan. **1925**.
162. — et Turpin-Guillaumin: Variations parallèles de la chronaxie et des caractères physico-chimiques du plasma sanguin au cours de la tétanie par hyperpnée volontaire chez l'homme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 781 (1925).
163. Boyd-Austin-Ducey: Attempts to control parathyroid tetany by the oral administration of ammonium chloride. *Amer. J. Physiol.* **77**, 225 (1926).
- 163a. — -Courtney-Mc Lachlan: The metabolism of salts in nephritis. I. Calcium and phosphorus. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 29 (1926).
164. — Endogenous rickets. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 181 (1928).
165. Böttiger-Wernstedt: Beiträge zur Kenntnis der spasmophilen Diathese IV. Mitt. Tödlich verlaufender Fall von Spasmophilie bei einem Brustkinde mit Anomalien der Thymus und der Parathyreoideae. *Acta paediatr. (Stockh.)* **6**, 373 (1927).
166. Brahdý-Brehme: Beiträge zum Tetanieproblem II. Weitere Untersuchungen zur Frage der Adrenalin- und Ergotaminwirkung bei der Hyperventilationstetanie. *Z. exper. Med.* **59**, 232 (1928).
167. Brahm-Mende: Ein Stoffwechselfersuch an Säuglingen bei Ernährung mit bestrahltem und unbestrahltem Öl. *Arch. Kinderheilk.* **79**, 138 (1926).
168. Bratusch-Marrain: Zur Pathogenese und Behandlung der Säuglingstetanie. *Arch. Kinderheilk.* **75**, 225 u. 255 (1925).
169. Brehme-György: Über Kalkbindung durch tierische Gewebe XI. *Biochem. Z.* **157**, 243 (1925).
170. Brehme-Popovicu: Beiträge zum Tetanieproblem I. Mitt. *Z. exper. Med.* **52**, 579 (1926).
171. — Über Rachitisbehandlung mit bestrahltem Trockeneigelb. *Fortschr. Med.* **45**, Nr 3 (1927).
172. — -György: Stoffwechselwirkung und klinische Verwendbarkeit des Epithelkörperchenhormons (Collip). *Jb. Kinderheilk.* **118**, 143 (1927).
173. Brock and Welker: Rachitisstudien II. Weiterer Beitrag zur Glykolysefrage. *Z. Kinderheilk.* **43**, 193 (1927).
174. Brooke, R.: The influence of the tropics on rickets. *Ann. int. Med.* **2**, 281 (1928).
175. Brougher, J.: The treatment of parathyroidectomized dogs with cod liver oil. *Amer. J. Physiol.* **84**, 583 (1928).
176. — The effect of ligation of the common bile duct upon the appearance of tetany in thyroparathyroidectomized dogs. *Amer. J. Physiol.* **86**, 39 (1928).
177. — The value of acterol (irradiated ergosterol) in the treatment of thyroparathyroidectomized dogs. *Amer. J. Physiol.* **86**, 538 (1928).
178. Brown-Mc Lachlan-Simpson: The effect of intravenous injections of calcium in tetany and the influence of cod liver oil and phosphorus in the retention of calcium in the blood. *Amer. J. Dis. Childr.* **19**, 413 (1920).
179. — -Courtney-Tisdall-Mc Lachlan: A critical study of two cases of rickets developing in breast-fed infants. *Arch. of Pediatr.* **39**, 559 (1922).
180. — -Tisdall: An address on the seasonal variation of the antirachitic effect of sunshine and its effect on resistance of disease. *Canad. med. Assoc. J.* **17**, 1425 (1927).
181. Bruck-Bresok, Pirquet, Wagner: Rachitisprophylaxe. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 952.
182. Bruun: Seasonal variations in the phosphate content of the blood during the first two years of life. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7**, Suppl., 226 (1928).
183. Buchbinder-Kern: Effect of thyroparathyroidectomy on the jaundiced animals. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 3 (1927).
184. — — Experimental obstructive jaundice II. Modification of the parathyroid tetany mechanism in jaundice. *Arch. int. Med.* **41**, 754 (1928).

185. Buchbinder-Kern: Calcium deficiency and bone changes in experimental obstructive jaundice. *Amer. J. Physiol.* **81**, 468 (1927).
186. Buchholz: Über Lichtbehandlung der Rachitis und anderer Kinderkrankheiten. *Verh. dtseh. Ges. Kinderheilk.* **1904**, 216.
187. Bundesen-Lemon-Falk-Coad: Ultraviolet radiation from sunlight and incandescent lamps: its transmission through window glass. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 187, (1927).
188. Burgess-Osman: Acidosis in relation to acute rickets. *Lancet* **206**, 281 (1924).
189. Burhans-Smith: The inorganic constituents of human milk with particular reference to racial variations. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 303 (1923).
190. Burns-Sharpe: The parathyreoid etc. Part. V. Guanidin and methylguanidin in the blood and urine in tetania parathyreopriva and in the urine in idiopathic tetany. *Quart. J. exper. Physiol.* **10**, 345 (1917).
191. Buschke-Peiser: Experimentelle Erzeugung rachitisähnlicher Knochenveränderungen und ihre Deutung im Sinne einer Organsystemerkrankung. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 523.
192. — -Klopstock-Peiser: Biologisch-chemische Untersuchungen bei experimenteller Rattenrachitis. *Med. Klin.* **1924 I**, 345.
193. Buschmann: Percutane Hormontherapie der Rachitis und Spasmophilie. *Z. Kinderheilk.* **39**, 462 (1925).
194. — Zur Therapie der Rachitis und Spasmophilie mit durch ultraviolette Strahlenaktivierten Substanzen unter besonderer Berücksichtigung des Vigantols. *Med. Klin.* **1928 I**, 302.
195. Buttenweiser: Die galvanische Nervenregbarkeit bei alimentärer Osteopathie. *Z. Neur.* **63**, 163 (1921).
196. Byfield-Daniels: The rôle of parental nutrition in the causation of rickets. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 360 (1923).
197. Cajori-Crouter-Pemberton: The effect of therapeutic application of external heat on the acid-base equilibrium of the body. *J. of biol. Chem.* **57**, 217 (1923).
198. Calvin-Borovsky: Results following the administration of alkali phosphates to spasmophilic, rachitic and normal infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **23**, 238 (1922).
199. — — Spasmophilia and the alkali reserve of the blood. *Amer. J. Dis. Childr.* **23**, 493 (1922).
200. Cameron-Moorhouse: The tetany of parathyroid deficiency and the calcium of the blood and cerebrospinal fluid. *J. of biol. Chem.* **63**, 687 (1925).
201. Campbell, J. A.: The purpose of tetany and convulsions. *Prelim. comm. J. of Physiol.* **60**, XIV (1925).
202. — Tissue oxygen-tension with special reference to tetany and convulsions. *Amer. J. of Physiol.* **60**, 347 (1925).
203. Canestro: *Policlinico* **17** (1920).
204. Cantarow, A., W. R. Caven and Burgess Gordon: Changes in the chemical and physical characteristics of the blood following the administration of parathyroid hormone. With special reference to the clotting of the blood. *Arch. int. Med.* **38**, 502 (1926).
205. Carter-Braine-Osman: A note on the treatment of active rickets by the mercury-vapour lamp. *Guy's Hosp. Rep.* **75**, 491 (1925).
206. Caspari: Kinderärztliche Erfahrungen aus Palästina. *Jb. Kinderheilk.* **115**, 225 (1927).
207. Caspari-Shipley-Kramer: The antirachitic influence of egg yolk. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 818 (1923).
208. — -Kramer: The treatment of active infantile tetany with radiations from mercury vapor quartz lamp. *Bull. Hopkins Hosp.* **34**, 219 (1923).
209. Cavins: The effect of fasting (and refeeding) on the calcium and inorganic phosphorus in blood serums of normal and rachitic rats. *J. of biol. Chem.* **59**, 237 (1924).
210. Chace: Alkalosis. *Med. Clin. N. Amer.* **9**, 343 (1925).
211. Chaplin: Clinical experience with the active principle of cod liver oil. *Proc. Soc. Biol. Med.* **21**, 332 (1924).
212. Cheadle: Pathology and treatment of laryngospasmus, tetany and convulsions. *Lancet* **1887 I**, 919 u. 967.

213. Chick-Dalyell-Hume-Mackay-Henderson-Smith: Über die Ätiologie der Rachitis im Säuglingsalter. Beobachtungen über Prophylaxe und Heilung. *Z. Kinderheilk.* **34**, 75 (1922).
214. — — — — — The aetiology of rickets in infants: Prophylactic and curative observations at the Vienna university Kinderklinik. *Lancet* **203**, 7 (1922).
215. — und Mitarbeiter: Studies of rickets in Vienna 1919—1922. *Med. Res. Counc. Spec. Rep. Ser.* 1922. Nr. 77.
216. Chick, H. and M. Tazelaer: Note upon the effect on the growth of rats, receiving a diet deficient in fatsoluble vitamins, of exposing their environment to the emanation from radium bromide. *Biochemic. J.* **18**, 1346 (1924).
217. Chick-Roscoe: Influence of diet and sunlight upon the amount of vitamin A and vitamin D in the milk afforded by a cow. *Biochemic. J.* **20**, 632 (1926).
218. — -Korenchevsky-Roscoe: The difference in chemical composition of the skeletons of young rats fed on diets deprived of fat soluble vitamins and on a low phosphorus rachitic diet, compared with those of normally nourished animals of the same age. *Biochemic. J.* **20**, 622 (1926).
219. — -Roscoe: The antirachitic value of fresh spinach. *Biochemic. J.* **20**, 137 (1926).
220. Christeller: Die Formen der Ostitis fibrosa der Säugetiere, zugleich ein Beitrag zur Frage der „Rachitis“ der Affen. *Erg. Path.* **20**, 2, 1 (1922).
221. Cockayne, E. A.: Two cases of renal dwarfism. *Proc. roy. Soc. Med.* **21** (Sect. Dis. Childr.) 19 (1928).
222. Cohen: Action de la médication parathyroïdienne sur les altérations dentaires des rats ayant subi l'ablation des parathyroïdes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 826 (1926).
223. Collazo-Rubino-Varela: Experimentelle Hypervitaminose bei Ratten mit großen Dosen bestrahlten Ergosterins. *Biochem. Z.* **204**, 347 (1929).
224. Collip-Backus: The effect of prolonged hyperpnoea on the carbon dioxide combining power of the plasma, the carbon dioxide tension of alveolar air and the secretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney. *Amer. J. Physiol.* **51**, 568 (1920).
225. — The sub-arachnoid and intra-arterial administration of sodium bicarbonate and other elektrolytes. *Amer. J. Physiol.* **52**, 483 (1921).
226. — A parathyroid hormon and its physiological action. *Amer. J. clin. Med.* **4**, 219 (1925).
227. — The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. of biol. Chem.* **63**, 395 (1925).
228. — -Clark-Scott: The effect of a parathyroid hormone on normal animals. *J. of biol. Chem.* **63**, 439 (1925).
229. — — Further studies on the physiological action of a parathyroid hormone. *J. of biol. Chem.* **64**, 485 (1925).
230. — -Leitch: A case of tetany treated with Parathyrin. *Canad. med. Assoc. J.* **15**, 59 (1925).
231. — -Clark: Further studies on the parathyroid hormone II. *J. of biol. Chem.* **66**, 133 (1925).
232. — — Concerning the relation of guanidine to parathyroid tetany. *J. of biol. Chem.* **67**, 679 (1926).
233. — A study of parathyroidectomized rabbits. *Amer. J. Physiol.* **76**, 219 (1926).
234. — The production of some of the phenomena peculiar to parathyroid overdosage in dogs by means of certain inorganic salts. *Amer. J. Physiol.* **76**, 472 (1926).
235. — The calcium mobilizing hormone of the parathyroid glands. *Chemistry and physiology. J. amer. med. Assoc.* **88**, 565 (1927).
236. Comby: Le fantôme du craniotabes. *Arch. Méd. Enf.* **29**, 73 (1926).
237. — La craniomalacie congénitale. *Progrès méd.* **55**, 1932 (1927).
238. Compère and A. Luckhardt: On the efficacy of various calcium salts in parathyroid tetany. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 526 (1924).
239. Compes: Zum Vitaminproblem. *Berl. tierärztl. Wschr.* **43**, 154 (1927).
240. Conti: Klinische Erfolge mit Ergosterin. *Schweiz. med. Wschr.* **1928 I**, 290.
241. Corsdreß: Ein Beitrag zur Frage der Herzbeteiligung bei Spasmophilie. *Mtschr. Kinderheilk.* **33**, 137 (1926).

242. Coward: The minimum amount of vitamin D required for a positive antirachitic effect in the „line“ test. *Biochem. J.* **22**, 1221 (1928).
243. — A method of assay of the antirachitic vitamin D. *Quart. J. Pharmacy* **1**, Nr 1 (1928).
244. Cowell: Irradiation of milk and the healing of rickets. *Brit. med. J.* **3352**, 594 (1925).
245. — The antirachitic action of irradiated ergosterol in children and adolescents. *Brit. med. J.* **3522**, 5 (1928).
246. Cozzolino: Craniotabe e rachitismo. *Prat. pediatr.* **6**, 161 (1928).
247. Critchley: The pathogenesis of tetany. *Arch. internat. Med.* **35**, 100 (1925).
248. Cruickshank: Studies in experimental tetany I. Distribution of calcium II. Colloidal and ionic calcium. *Brit. J. exper. Path.* **4**, 213 (1923).
249. — Studies in experimental tetany I. On the distribution of calcium in the plasma and cells II. On the variations in colloidal and ionic calcium. *Biochem. J.* **17**, 13 (1923)
250. — Studies in experimental tetany III. On alkalosis and acidosis. IV. On the hydrogen ion concentration of the blood. V. On the alveolar carbon dioxide tension. *Biochem. J.* **18**, 47 (1924).
251. Curschmann: Über neurotische Atmungstetanie. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 32.
- 251a. Czerny: In Kraus-Brugsch, *Spezielle Pathologie und Therapie* Bd. 9, S. 318. 1920.
- 251b. — -Keller: *Des Kindes Ernährung*. 2. Aufl. Wien-Leipzig: Franz Deuticke. 1925.
252. Dalyell-Chick: Hunger-Osteomalacie in Vienna 1920 I. Its relation to diet. *Lancet* **201**, 842 (1921).
253. Daniels, Amy L. and L. M. Brooks: Influence of feeding mixture on the antirachitic potency of cod liver oil concentrate. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 972 (1927).
254. Daniels-Hutton: Relation of bone development in infants to calcium and phosphorus retention ratios. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 794 (1928).
255. Danisch, F.: Epithelkörperchenblutungen bei Säuglingen und Kleinkindern und das Spasmophilieproblem. *Frankf. Z. Path.* **33**, 380 (1926).
256. Dannmeyer-Kestner-Peemöller: Die kurzwelligsten ultravioletten Strahlen im Sonnenspektrum. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1372.
257. Davies-Haldane-Kennaway: Experiments on the regulation of the bloods alkalinity. *J. of Physiol.* **54**, 32 (1921).
258. De Buys and v. Meysenburg: The calcium content of breast milk in relation to rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **27**, 438 (1924).
259. — — The effect of the routine administration of cod liver oil on the development of rickets in the breast fed. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 329 (1924).
260. De Gironcoli: La craniotabe nel primo semestre de vita. *Pediatria* **35**, 819 (1927).
261. Degkwitz und Mitarbeiter: Über Einflüsse der Ernährung und der Umwelt auf wachsende Tiere. Ein Beitrag zur allgemeinen Prophylaxe und Hygiene des Säuglings- und Kleinkinderalters. I. Mitteilung. *Z. Kinderheilk.* **37**, 27 (1924).
262. — Zum Kampf gegen die Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1973.
263. — Über die toxische Wirkung ultraviolettbestrahlter Milch und anderer Substanzen. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1631.
264. Dehmuth: Über Phosphatstoffwechsel I. *Biochem. Z.* **159**, 415 (1925).
265. — Über Phosphatstoffwechsel II. *Biochem. Z.* **166**, 162 (1925).
266. — Beiträge zum Phosphatstoffwechsel. *M Schr. Kinderheilk.* **31**, 252 (1926).
267. Dejust, van Stolk et Durenil: Sur la présence de l'ergostérol dans le sang humain. *C. r. Acad. Sci. Paris* **187**, 311 (1928).
268. De Micheli: Contributo clinico alla cura della spasmofilia infantile coi raggi ultravioletti. *Riv. Clin. pediatr.* **24**, 176 (1926).
269. Denis, W. and A. S. Minot: Cholesterol in milk. *J. of biol. Chem.* **36**, 58 (1918).
- 269a. — -Hobson: A study of the inorganic constituents of the blood serum in nephritis. *J. of biol. Chem.* **55**, 183 (1923).
270. — v. Meysenburg: Alkalosis versus abnormal sodium ion concentration as a cause of tetany. *J. of biol. Chem.* **57**, 47 (1923).
271. Dennig: Über die Behandlung der Tetanie Erwachsener. *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 666.
272. Dibbelt: Die Bedeutung der Kalkstoffwechselstörung für die Entstehung der Rachitis. *Münch. med. Wschr.* **1910**, Nr 41—42.
273. — Neue experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 I**, 316.

274. Dick, L.: Rickets. New York: E. B. Treat & Co. 1922.
275. Dieterich: Die porotische Malacie nach Gallenfistel. *Brunns' Beitr.* **134**, 530 (1925).
276. — Die parathyreoprive Callusbildung. *Arch. klin. Chir.* **136**, 381 (1925).
277. Dixon, W. E. and J. Clifford-Hoyle: The effects of irradiated ergosterol in large doses. *Brit. med. J.* **3540**, 832 (1928).
278. Dodds: Evidence of pancreatic disorder in rickets. *Brit. med. J.* **3196**, 511 (1922).
279. Dorlencourt, H. et E. Spanien: Recherches sur les modifications de la calcémie et de la phosphatémie au cours de la tétanie de la première enfance. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **22**, 284 (1924).
280. Dorlencourt-Fraenkel: Quelques remarques sur le traitement du rachitisme par les rayons ultra-violets. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **23**, 227 (1925).
281. Doxiades, L. und H. Vollmer: Spasmophilie und Hyperventilationsherz. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1801.
282. Dragstedt, L. R.: The pathogenesis of parathyroid tetany. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1593 (1922).
283. — and Peacock: Studies on the pathogenesis of tetany I. The control und cure of parathyroid tetany by diet. *Amer. J. Physiol.* **64**, 424 (1923).
284. — Phillips and Sudan: Studies on the pathogenesis of tetany. II. The mechanism involved in recovery from parathyroid tetany. *Amer. J. Physiol.* **65**, 368 (1923).
285. — — — Studies on the pathogenesis of tetany. III. Exciting factors in experimental tetany in dogs. *Amer. J. Physiol.* **65**, 503 (1923).
286. — and Sudan: Studies on the pathogenesis of tetany. V. The prevention and control of parathyroid tetany by calcium lactate. VI. The prevention and control of parathyroid tetany by strontium. VII. The prevention and control of parathyroid tetany by the oral administration of kaolin. VIII. The effect of guanidine intoxication on the blood calcium of parathyroidectomized dogs. *Amer. J. Physiol.* **77**, 296, 307, 314, 321 (1926).
287. Dresel, A.: Zur Anwendung der aktiven Gymnastik beim Rachitiker. *Med. Klin.* **1928 I**, 1006.
288. Drucker-Faber: Investigations in tetany. *J. of biol. Chem.* **68**, 57 (1926).
289. — — De la réaction du sang, de sa teneur en bicarbonate, ainsi que des quantités de calcium et de phosphore dans la tétanie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **16**, Suppl., 261 (1926).
290. — Clinical investigations into the pathogenesis of infantile tetany. *Acta paediatr. (Stockh.)* **6**, Suppl., 1 (1927).
291. Drummond, J. C.: Selection of cod-liver oils for medicinal use. *Lancet* **209**, 679 (1925).
292. — H. J. Chiannon and K. H. Coward: Studies on the chemical nature of vitamin A. *Biochemic. J.* **19**, 1047 (1925).
293. Dubin-Funk: Studies on the chemistry of cod liver oil. I. The effect of hydrogenation upon the vitamine content. II. A cod liver oil concentrate manifesting both anti-rachitic and antiophthalmic properties. *J. metabol. Res.* **4**, 461, 467 (1923).
294. Dubin: The antirachitic action of cod liver oil. Comparison of fresh oil with concentrate prepared from oil. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 72 (1925).
295. Duken: Beitrag zur Kenntnis der malacischen Erkrankungen des kindlichen Skelettsystems. I. Mitt. Spätrachitis und Osteodystrophia fibrosa. *Z. Kinderheilk.* **46**, 114 (1928).
296. — Beitrag zur Kenntnis der malacischen Erkrankungen des kindlichen Skelettsystems. II. Mitt. Spätrachitis, Tetanie und chronische Schrumpfnieren. *Z. Kinderheilk.* **46**, 137 (1928).
297. Dunham: Rickets in an infant of thirty-four days. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 155 (1923).
298. Dutcher, R. A., M. Creighton and H. A. Rothrock: Vitamin studies. XI. Inorganic blood phosphorus and bone ash in rats fed on normal, rachitic and irradiated rachitic diets. *J. of biol. Chem.* **66**, 401 (1925).
299. — J. O. Ely and H. E. Honeywell: Vitamin studies. XV. Assimilation of vitamins A and D in presence of mineral oil. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 953 (1927).
300. Duzar-Fritz: Hyperventilations-Alkalose und Adrenalinwirkung. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2338.
301. — -Hollo-Weisz: Über die Wirkung der mechanisch hervorgerufenen Hyperventilation auf das Säurebasengleichgewicht. *Z. exper. Med.* **45**, 708 (1925).
302. — -Hensch: Adrenaltetanie. *Jb. Kinderheilk.* **114**, 142 (1926).

303. Düttmann: Die Veränderung des Säurebasengleichgewichts nach Gallen fisteln und ihre Bedeutung bei der Entstehung der sog. porotischen Malacie. *Bruns' Beitr.* **139**, 720 (1927).
304. Eckstein-Romminger: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Atmung. *Z. Kinderheilk.* **28**, 1 (1920).
305. — Experimentelle und histologische Untersuchungen über die sog. „Rattenrachitis“ und ihre Beeinflussung durch Bestrahlung mit der Kohlenbogenlampe. *Arch. Kinderheilk.* **74**, 1 (1924).
306. — Experimentelle Untersuchungen über Rachitis. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 104.
307. — Weitere Beiträge zur experimentellen Rachitis. *Mschr. Kinderheilk.* **29**, 502 (1925).
308. — -Paffrath: Rachitis und Konstitution. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 2343.
309. — -Sindler: Zur Genese des angeborenen Weichschädels. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 494.
310. Eddy: Irradiated milk powder as an antirachitic. *Arch. of Paediatr.* **44**, 320 (1927).
311. Edelmann: Über gehäuftes Auftreten von Osteomalacie und einem osteomalacie-ähnlichen Symptomenkomplex. *Wien. klin. Wschr.* **1919 I**, 82.
312. Edelstein: Ist die antirachitische Aktivierung der Milch an die Milchsterine gebunden? *Z. Kinderheilk.* **43**, 681 (1927).
313. Eden, Untersuchungen über Vorgänge bei der Verknöcherung. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1798.
314. Ederer: Die Wirkung des Piperidins auf die Calciumdeposition. *Biochem. Z.* **158**, 193 (1925).
315. Eichholtz-Kreitmair: Resistenzverminderung infolge Vitamin-D-Mangel. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 79.
316. Eisler: Röntgenbefunde bei malacischen Knochenerkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **1919**, 605.
317. Eisler - Heß: Ein gehäuft auftretendes typisches Krankheitsbild der Wirbelsäule (Wirbelmalacie). *Wien. klin. Wschr.* **1921 I**, 55.
318. Elias, H. und St. Weiß: Phosphatinjektion und Blutzucker. *Berl. klin. Wschr.* **1921 I**, 959.
319. — Über die Beziehungen von Säure und Alkali zur Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des Phosphorsäureanions. *Wien. klin. Wschr.* **1922 II**, 784.
320. — und St. Weiß: Beiträge zur Klinik und Pathologie der Tetanie. II. Über die Schwankungen des P-Gehaltes im Serum bei Tetanie. *Wien. Arch. klin. Med.* **4**, 59 (1922).
321. — und Kornfeld: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Tetanie. III. Studien über den Säurebasenhaushalt bei Tetanie. *Wien. Arch. klin. Med.* **4**, 191 (1922).
322. — — Über die Wirkung saurer Phosphatlösungen bei Tetanie. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1206.
323. — — -Weisbarth: Beiträge zur Klinik und Pathologie der Tetanie. IV. Zum Wasserhaushalt und Mineralstoffwechsel bei Tetanie. *Wien. Arch. klin. Med.* **6**, 243 (1923).
324. — Zur Bedeutung des Säurebasenhaushaltes und seiner Störungen. *Erg. inn. Med.* **25**, 192 (1925).
325. Eliot, M.: The control of rickets. Preliminary discussion of the demonstration in New Haven. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 616 (1925).
326. Elliott-Crichton-Orr: The importance of the inorganic constituents of the food in nutritional disorders. I. Rickets in pigs. *Brit. J. exper. Path.* **3**, 10 (1922).
327. Ellis, A. W. M.: Disturbance of the acid-base equilibrium of the blood to the alkaline side: alkalaemia. *Quart. J. Med.* **17**, 405 (1924).
328. Ellis, M. M.: Guanidine studies. II. Distribution of guanidines in acute guanidine und parathyroprivia tetanics. IX. Water content of certain tissues during acute guanidine und parathyroprivia tetanics. IV. Changes in guanidine action and in parathyroprivia tetany produced by dextrose. *Biochemic. J.* **22**, 930, 937, 941 (1928).
329. Elsässer: Der weiche Hinterkopf. 1843.
330. Elsner: Weitere Erfahrungen und Untersuchungen über das Rablsche Knochen-erweichungsverfahren. *Z. orthop. Chir.* **47**, Beih., 297 (1926).
331. Embden, G. und H. Lange: Untersuchungen über den Wechsel der Permeabilität von membranartigen Zellgrenzschichten und seine biologische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 129.

332. Embden-Abraham-Lange: Über die Bedeutung von Ionen für die Muskelfunktion. II. Über die Beeinflussung der Milchsäurebildung im Frostmuskelbrei durch Natriumfluoridlösung. *Z. physiol. Chem.* **136**, 308 (1924).
333. — Haymann: Über die Bedeutung von Ionen für die Muskelfunktion. IV. Über fermentative Lactacidogensynthese unter dem Einfluß von Ionen. I. Mitt. *Z. physiol. Chem.* **137**, 154 (1924).
334. Emerson, W. C.: The distribution of calcium in jaundiced and acholic dogs. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 122 (1928).
335. Engel, K.: Pharmakologische Grundlagen der Phosphorthherapie. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1771.
336. Engel, St.: Die Sitzkyphose der Rachitiker. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1995.
337. Erdheim: Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyroidea und Hypophysis. *Beitr. path. Anat.* **33**, 158 (1903).
338. — Tetania parathyreopriva. *Mitt. Grenz. Med. u. Chir.* **16**, 632 (1907).
339. — Morphologische Studien über die Beziehung der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel. *Frankf. Z. Path.* **7**, 238 (1911).
- 339a. Erlacher: Über Heilerfolge bei Rachitis nach Quarzlichtbestrahlung. *Wien. klin. Wschr.* **1921 I**, 241.
340. Escherich: Die Tetanie der Kinder. Wien 1909.
341. Essinger-György: Beitrag zum Chemismus der Strahlenwirkung, „künstliche Höhensonne“. *Biochem. Z.* **149**, 344 (1924).
342. Eufinger-Wiesbader-Focsaneanu: Tierexperimentelle Studien zur Vigantolprophylaxe. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 826.
343. Fabre-Simonnet: Cholesterine, rachitisme et rayons ultra-violets. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 455 (1926).
344. Fairbank: *Proc. roy. Soc. Med., Sect. Dis. Childr.* **13** (1920).
345. Falkenheim, C. und P. György: Zur Bestrahlungstherapie der Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **108**, 201 (1924).
346. — a) Haut und antirachitischer Faktor. b) Quarzlampenbestrahlung von Kühen und antirachitische Wirksamkeit ihrer Milch. *Klinische Untersuchungen. Klin. Wschr.* **1926 II**, 2071.
347. — Kruse: Das Säurebasengleichgewicht im Blut mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. II. Untersuchungen über das titrierbare Alkali des Blutes. *Z. Kinderheilk.* **41**, 726 (1926).
348. — Zur Therapie der Säuglingsrachitis mit aktiven Ergosterinpräparaten (Vigantol). *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1550.
349. — Lichtwirkung und antirachitischer Schutzstoff im lebenden Organismus. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur pathologischen Physiologie der Rachitis als Mangelkrankheit. Berlin: S. Karger 1928.
350. Fanconi: *Der intestinale Infantilismus usw.* Berlin: S. Karger 1928.
351. Feer: Zur geographischen Verbreitung und Ätiologie der Rachitis. *Festschr. f. Hagenbach-Burckhardt.* 1897.
352. — Die Einwirkung des Höhenklimas auf das kranke Kind. *Schweiz. med. Wschr.* **1921 I**, 437.
353. — Das antirachitische Vitamin. *Schweiz. med. Wschr.* **1927 II**, 1275.
354. Felty-Murray jr.: Observation on dogs with experimental pyloric obstruction. The acid-base equilibrium, chlorides, non-protein nitrogen, acid urea of the blood. *J. of biol. Chem.* **57**, 573 (1923).
355. Ferguson: A study of social and economic factors in the causation of rickets. *Med. Res. Counc. Rep.* **1918**, Nr 20.
356. Ferri: Contributo alla terapia delle sindromi spasmodiche coi raggi ultravioletti. *Nota prev. Policlinico* **32**, 45 (1925).
357. — L'azione dei raggi ultravioletti sulla manifestazione rachitiche. *Ricerche clinico-radiologiche. Pediatria* **33**, 1197 (1925).
- 357a. Fessler: Phosphates in nephritis. *Arch. int. Med.* **31**, 413 (1923).
358. Feuchtwanger-Lederer: Zur Frage der Entstehung von Harnzylindern bei Säuglingen. *Jb. Kinderheilk.* **112**, 7 (1926).
359. Figueira: Quelques remarques sur la carence solaire et le rachitisme. *Ann. Méd.* **18**, 303 (1925).

360. Findlay-Sharpe: Adult tetany and methylglucandin: a metabolic study. *Quart. J. Med.* **13**, 433 (1920).
361. — -Paton -Sharpe: Studies in the metabolism of rickets. *Quart. J. Med.* **14**, 352 (1921).
362. — A review of the work done by the Glasgow school on the aetiology of rickets. *Lancet* **202**, 825 (1922).
363. — The underlying cause in the pathogenesis of rickets. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 1473 (1924).
364. Finkelstein: *Lehrbch der Kinderkrankheiten*. 3. Aufl. Berlin 1924.
365. Fischbein: Beitrag zur Behandlung des Stimmritzenkrampfes. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk.* Aachen 1900.
366. Fischer, I.: A study of clinical rickets. Comparison of results obtained on exposure to sunlight and on treatment with cod-liver oil or an active concentrate prepared from cod liver oil. *J. metabol. Res.* **4**, 481 (1923).
367. Fischer, L.: Clinical results in cases of rickets treated with an active concentrate prepared from cod liver oil. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 461 (1924).
368. Fischl und B. Epstein: Schwere Schädigungen von Kaninchen durch Vigantol. *Med. Klin.* **1929 I**, 21.
369. Fischler: *Physiologie und Pathologie der Leber*. Berlin Springer 1925.
370. Five-Brown: The influence of parathormone on bone regeneration. *New England J. of Med.* **198**, 932 (1928).
371. Flesch: In Gerhardts Handbuch. Tübingen 1878.
372. Flesch, H.: Die Quarzlichtbehandlung der Spasmophilie im Säuglingsalter. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 II**, 1577.
373. — Zur Hormontherapie der Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **39**, 743 (1925).
374. — Zit. nach *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 420 (1928).
375. — Rachitisbehandlung durch bestrahlte Ergosterinpräparate. *Fortschr. Ther.* **4**, 725 (1928).
376. Fletcher, M.: Case of infantilism with polyuria and chronic renal disease. *Proc. roy. Soc. Med., Sect. Dis. Childr.* **4**, 95 (1911).
377. Flury, F.: Zur Frage der Standardisierung des Vitamins D in Butter und vitaminhaltiger Margarine. *Biochem. Z.* **203**, 14 (1928).
378. Fonteyne, P.: Spasme nutant chez un nourrisson spasmophilique. Guérison par les rayons ultra-violetes. *Le Scalpel* **79**, 764 (1926).
379. Frost: The relation of exercise to rickets in white rats. *Science (N. Y.)* **61**, 448 (1925).
380. Förster: Über Schrumpfnieren im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **26**, 38 (1887).
381. Fosbinder, R. J., F. Daniels and H. Steenbock: A quantitative study of the photochemical activation of sterols in the cure of rickets. *J. amer. chem. Soc.* **50**, 923 (1928).
382. Fox, F. W. and J. A. Gardner: The sterol content of cow's milk. *Biochem. J.* **17**, 94 (1923).
383. — — The cholesterol content of human milk. *Biochem. J.* **18**, 127 (1924).
384. Frank-Schloß: Zur Therapie der Rachitis. IV. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Lebertran und Phosphorlebertran beim künstlich ernährten rachitischen Kinde. *Jb. Kinderheilk.* **79**, 539 (1914).
385. — — Tricalciumphosphat als Knochenbildner beim menschlichen Säugling. *Biochem. Z.* **60**, 378 (1914).
386. — — Zur Therapie der Rachitis. VII. Die Nachhaltigkeit der Kalk-Lebertrantherapie bei der Rachitis auf Grund weiterer Stoffwechselversuche. *Mshr. Kinderheilk.* **13**, 271 (1914).
387. Frank-Stern-Nothmann: Die Guanidin- und Dimethylguanidintoxikose des Säugetiers und ihre physiko-pathologische Bedeutung. *Z. ges. exper. Med.* **24**, 341 (1921).
388. — -Nothmann-Wagner: Die Einwirkung des Kaliumions auf die elektrische Erregbarkeit. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 405.
389. — — Guttman: Die Einwirkung des Phosphations auf die elektrische Erregbarkeit. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 406.
390. v. Frankl-Hochwarth: Die Tetanie. In Nothnagels Handbuch Bd. 11, S. 2. Wien 1897.

391. Freise-Rupprecht: Untersuchungen über den Einfluß der Vegetabilienzufuhr auf den Kalk- und Phosphorstoffwechsel des gesunden und des rachitischen Kindes. *Mshr. Kinderheilk.* **19**, 115 (1920).
392. Freudenberg-Klocmann: Untersuchungen zum Spasmophilieproblem. *Jb. Kinderheilk.* **78**, 47 (1913).
393. — — Untersuchungen zum Spasmophilieproblem. II. *Mitt. Jb. Kinderheilk.* **79**, 700 (1914).
394. — -György: Über Kalkbindung durch tierische Gewebe I. *Biochem. Z.* **110**, 299 (1920).
395. — — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe II. *Biochem. Z.* **115**, 96 (1921).
396. — — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe III. *Biochem. Z.* **118**, 50 (1921).
397. — — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe IV. V. *Biochem. Z.* **121**, 131, 142 (1921).
398. — — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe VI. *Biochem. Z.* **124**, 299 (1921).
399. — — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe VII. VIII. *Biochem. Z.* **129**, 134, 138 (1922).
400. — — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe IX. *Biochem. Z.* **142**, 407 (1923).
401. — — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe X. *Biochem. Z.* **147**, 191 (1924).
402. — — Zur Pathogenese der Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **96**, 5 (1921).
403. — — Untersuchungen über die Pathogenese der infantilen Tetanie. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 222.
404. — — Salmiakbehandlung der Kindertetanie. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 410.
405. — Wege und Ziele der neueren Rachitisforschung. **1922 II**, 1422.
406. — -György: Die pathogenetischen Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis. *Münch. med. Wschr.* **1922 I**, 422.
407. — Wachstumspathologie im Kindesalter. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. Leipzig 1922.*
408. — -György: Der Verkalkungsvorgang bei der Entwicklung des Knochens. *Erg. inn. Med.* **24**, 17 (1923).
409. — Ionentherapie und Mineralstoffwechsel. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1924**, 32.
410. — -György: Nochmals Tetanie und Alkalose. *Mshr. Kinderheilk.* **28**, 503 (1924).
411. — Die Therapie der Tetanie. *Fortschr. Ther.* **1**, 229 (1925).
412. — Einfluß der Ionen auf die Diurese beim Säugling. *Z. Kinderheilk.* **39**, 608 (1925).
413. — -Welcker: Rachitisstudien. I. Glykolyse. *Z. Kinderheilk.* **41**, 466 (1926).
414. — -György: Über den gegenwärtigen Stand des Problems der Säuglingstetanie. *Z. Kinderheilk.* **44**, 128 (1927).
415. Freudenthal, P.: Experimentel rickets. Investigations on the growth-promoting fat-soluble vitamin specially elucidated by its relation to experimental rickets. Kopenhagen 1927.
416. Frick-Uffenheimer: Myxödem und Rachitis. *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 1265.
417. Friedmann: Idiopathic osteopsathyrosis (Fragilitas ossum) with report of case. *Arch. of Paediatr.* **44**, 766 (1927).
418. Fromme: Die Spätrachitis, die spätrachitische Genese sämtlicher Wachstumsdeformitäten und die Kriegsstosteomalacie. *Erg. Chir.* **15**, 1 (1922).
419. Frouin: Sur la possibilité de conserver les animaux après l'ablation complète de l'appareil thyroïdien, en ajoutant des sels de calcium ou de magnésium à leur nourriture. *C. r. Acad. Sci. Paris* **148**, 1622 (1909).
420. Fröhlich-Solé: Der Einfluß von Säuren und Alkalien auf die Wirkung einiger Krampfgifte. *Arch. f. exper. Path.* **104**, 32 (1924).
421. Fuchs: Analyse der Guanidinvergiftung am Säugetier. Experimentelle Encephalitis. *Arch. f. exper. Path.* **97**, 79 (1923).
422. Fuchs, G. und Priesel: Über die antirachitische Wirkung des Knochenmarkes. *Z. exper. Med.* **61**, 539 (1928).
423. — — Über den Einfluß des Fensterglases auf das Entstehen der Rachitis. *Z. exper. Med.* **61**, 710 (1928).
- 423a. Fünfgeld: Über Tetanie und Tetaniepsychosen. *Arch. f. Psychiatr.* **84**, 363 (1928).
424. Fürst: Therapeutische Versuche bei Spasmophilie. *Mshr. Kinderheilk.* **33**, 399 (1926).
425. — Über physiologische Kranioptabes. *Mshr. Kinderheilk.* **38**, 185 (1928)
426. Galbraith: A clinical study of muscle-tone in rickets. *Brit. J. Childr. Dis.* **20**, 143 (1923).

427. Galbraith: A clinical investigation into the relationship of the fat-soluble A vitamin to the aetiology of rickets. *Quart. J. Med.* **16**, 321 (1923).
428. Gamble, J. L. and K. D. Blackfan: Evidence indicating a synthesis of cholesterol by infants. *J. of biol. Chem.* **42**, 401 (1920).
429. — Roß and Tisdall: Studies of tetany. I. The effect of calcium chlorid ingestion on the acid-base metabolism of infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **25**, 455 (1923).
430. — — Studies of tetany. II. The effect of ingestion of hydrochloric acid producing substances on the acid-base metabolism of an infant and the probable manner of their action in the treatment of tetany. *Amer. J. Dis. Childr.* **25**, 470 (1923).
431. — — — The metabolism of fixed-base during fasting. *J. of biol. Chem.* **57**, 633 (1923).
432. — The chemistry findings in rickets. *Boston med. J.* **197**, 373 (1927).
433. Gamgee: The treatment of rachitic children by ultra-violet rays at a public health centre: Notes on the organization and conduct of the Hull corporation artificial sunlight-clinic. *Child* **16**, 97 (1926).
434. Garland: Rickets. *Boston med. J.* **192**, 581 (1925).
435. Gates-Meltzer: *J. exper. Med.* **23** (1916).
436. — *J. exper. Med.* **28** (1918).
437. Gates, Fr. L. and J. H. B. Grant: Experimental observations on irradiated, normal and partially parathyroidectomized rabbits. I. The effects of partial parathyroidectomy. II. The effects of injections of calcium chloride or of disodium hydrogen phosphate. III. The effects of inanition. *J. exper. Med.* **45**, 115, 125, 139 (1927).
438. Gebhardt: Der elektrische Nachweis der Spasmophilie bei den Fällen von sog. Initialkrämpfen älterer Kinder. *M Schr. Kinderheilk.* **13**, 265 (1914).
439. Gebhart: Preventing rickets in an Italian district in New York City. *Amer. J. publ. Health* **14**, 571 (1924).
440. Gehrt: Praktische Erfahrungen mit Vigantol. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 956.
441. Geigel: Untersuchungen über die künstliche Abänderung der elektrischen Reaktion des menschlichen Nerven. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **52**, 178 (1893).
442. Gennes, de: Les troubles humoraux du rachitisme. *Bull. méd.* **39**, 121 (1925).
443. Genoese-Zalocco: Ergosterina irradiata e terapia del rachitismo. *Pediatrics* **36**, 917 (1928).
444. Gerstenberger, Henry, J. and H. O. Ruh: Studies in the adaptation of an artificial food to human milk II. A report of three years' clinical experience with the feeding of S. M. A. (Synthetic milk adapted). *Amer. J. Dis. Childr.* **17**, 1 (1919).
445. — -Burhans-Smith-Wetzel: The blood serum content of inorganic phosphorus and calcium in pneumonia. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 329 (1923).
446. — -Nourse: The prevention of rickets in premature infants. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1108 (1926).
447. — -Hartman-Smith: The antirachitic value of human milk. *California Med.* **27**, 40 (1927).
448. — The administration of cod liver oil. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 243 (1927).
449. — Rickets. A brief summary, with reflections. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 261 (1927).
450. — J. J. Hartmann, J. D. Nourse, N. C. Wetzel and D. N. Smith: Studies in rickets. *Ann. int. Med.* **1**, 305 (1927).
451. — — Quartzlamp therapy in human rickets and rachitic spasmophilia. Efficacy of single weekly exposures. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 367 (1929).
452. Gesell, R. and A. B. Hertzmann: The regulation of respiration. III. A continuous method of recording changes in acidity applied to the circulating blood and other body fluids IV. Tissue acidity, blood acidity and pulmonary ventilation etc. *Amer. J. Physiol.* **78**, 206, 610 (1926).
453. Geus, de: Tétanie et alcalose. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **23**, 371 (1925).
454. Gibson: Parathyroid therapy in infantile Tetany. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 835 (1927).
455. Gil: Zur Behandlung der Rachitis mit Vigantol. *M Schr. Kinderheilk.* **40**, 527 (1928).
456. Gillern und Hussa: Ultraviolettbestrahlte Milch als Antirachiticum. *Wien. med. Wschr.* **1927 II**, 1686.
457. — — -Schirmann: Ultraviolettbestrahlte Milch als Antirachiticum. *Wien. med. Wschr.* **1928 I**, 793.
458. Gindes: Einfluß der Wohnung auf die Entwicklung des Kindes. *Arch. Kinderheilk.* **54**, 389 (1910).

459. Glanzmann: Der Verkalkungsvorgang bei der Entwicklung des Skelets und seine Störung bei der Rachitis. Experimentelle Untersuchungen über Verhütung und Heilung der rachitischen Verkalkungsstörung. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**, 683.
460. Göppert: Die therapeutische Verwendung der Kalksalze. Med. Klin. **1914**, Nr 24.
461. Göttche-Tolnai: Über die Heilwirkung bestrahlter Nahrungen bei rachitischen Kindern. Jb. Kinderheilk. **144**, 199 (1926).
- 461a. — Zur Röntgendiagnostik der Rachitis. Jb. Kinderheilk. **116**, 329 (1927).
462. Golant-Ratner und Ratner: Galvanische Erregbarkeit des neuromuskulären Apparats und Assymetrie der vegetativen Innervation. Klin. Wschr. **1924 II**, 1666.
463. — — Zur Frage der Bedeutung des Sympathicus für den tetanischen Krampf. Klin. Wschr. **1925 II**, 1549.
464. Gold: Über die Bedeutung der Epithelkörperchenvergrößerung bei der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 63 (1928).
465. Goldberger-Mellion: Is the development of the carpal centers delayed in rickets? Amer. J. Dis. Childr. **31**, 58 (1926).
466. Goldblatt-Soames: The effect of radiation with the mercury-vapour quartz lamp on the growth of rats fed on a diet deficient in the fat-soluble growth-promoting factor. Lancet **1922 II**, 1321.
467. — -Zilva: The relation between the growth-promoting and anti-rachitic functions of certain substances. Lancet **1923 II**, 647.
468. — -Soames: A study of rats on a normal diet irradiated daily by mercury vapour quartz lamp or kept in darkness. Biochemic. J. **17**, 294 (1923).
469. — A study of the relation of the quantity of fat-soluble organic factor in the diet to the degree of calcification on the bones and the development of experimental rickets in rats. Biochemic. J. **17**, 298 (1923).
470. — Experimental rickets in rats on a purified synthetic diet deficient in phosphorus and fat-soluble organic factor. Biochemic. J. **18**, 414 (1924).
471. — -Moritz: Experimental rickets in rabbits. J. exper. Med. **42**, 499 (1925).
472. — Rosenbaum und Thoenes: Über Rachitistherapie II. Mschr. Kinderheilk. **33**, 481 (1926).
473. Golding, J., K. M. Soames and S. S. Zilva: The influence of the cow's diet on the fat-soluble vitamins of winter milk. Biochem. J. **20**, 1306 (1926).
474. — and S. S. Zilva: The influence of the cow's diet on the fat-soluble vitamins of winter milk II. Biochem. J. **22**, 173 (1928).
475. Goldmann: Clinical tetany by forced respiration. J. amer. med. Assoc. **78**, 1193 (1922).
476. Goldschmidt, R.: Zur Dosierung des Vigantols. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1931.
477. Goldstein: Männliche Osteomalacie und Vigantol. Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 202.
478. Goett: Funktionelle Krankheiten des Nervensystems. In Pfaundler-Schloßmann, Handbuch der Kinderkrankheiten. 3. Aufl., Bd. 4. 1923.
479. Gollwitzer-Meier: Abhängigkeit der Erregbarkeit des Atemzentrums von dem Gleichgewicht bestimmter Ionen im Blut. Biochem. Z. **151**, 54 (1924).
480. — — Tetaniestudien. I. Die Guanidintetanie. Z. exper. Med. **40**, 59 (1924).
481. — — Tetaniestudien. II. Überventilationstetanie. Z. exper. Med. **40**, 83 (1924).
482. — — und Chr. Meyer: Tetaniestudien. III. Die Magentetanie. Z. exper. Med. **40**, 70 (1924).
483. Grävninghoff: Zur Pyuriefrage. Mschr. Kinderheilk. **25**, 222 (1923).
484. Graf: Ein Fall von Tetanie, behandelt mit Blumscher Schutzkost. Z. Neur. **107**, 512 (1927).
485. Graham-Anderson: The treatment of infantile tetany by calcium chloride. Brit. med. J. **3308**, 903 (1924).
486. — — The facial phenomenon in older children. Lancet **1924 I**, 1307.
487. Graham, St.: Tetany: The blood chemistry. Glasgow med. J. **103**, 152 (1925).
488. Grant-Goldmann: A study of forced respiration: experimental production of tetany. Amer. J. Physiol. **52**, 209 (1921).
489. Grant, S.: Tetany. A report of cases with acid-base disturbances. Arch. int. Med. **30**, 355 (1922).
490. — The rôle of anoxemia in the causation of tetany during hyperpnea. Amer. J. Physiol. **66**, 274 (1924).

491. Grant-Gates: Some factors affecting the levels of the serum calcium and phosphorus of normal rabbits. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 315 (1925).
492. — A.: The nutritronal requirements of nursing mothers. The effect of lowering both the antirachitic vitamin and calcium in the diet of the mother upon the development of rickets in the young. *Amer. J. Hyg.* **6**, 228 (1926).
493. — and M. Goettsch: The nutritional requirements of nursing mothers. The effect of a deficiency of the antirachitic vitamin only, in the diet of the mothers upon the development of rickets in the young. *Amer. J. Hyg.* **6**, 211 (1926).
494. Grayzel-Miller: The p_H of the contents of the gastrointestinal tract in dogs, in relation to diet and rickets. *J. of biol. Chem.* **76**, 423 (1928).
495. Green, H. N. and E. Mellanby: A rat technique for demonstrating the interfering effect of cereals on bone calcification. *Biochemic. J.* **22**, 102 (1928).
496. Greenwald: I. Further metabolism experiments upon parathyroidectomized dogs II. On the phosphorus content of the blood of normal and parathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* **14**, 363, 369 (1913).
- 496a. The estimation of lipoid and acid-soluble phosphorus in small amounts of serum. *J. of biol. Chem.* **21**, 29 (1915).
497. — Observations on the effect of intravenous injections of some sodium salts with special reference to the supposed toxicity of sodium phosphate. *J. of Pharmacol.* **11**, 281 (1918).
498. — The supposed relation between alkalosis and tetany. *J. of biol. Chem.* **54**, 285 (1922).
499. — Alkalosis, sodium poisoning, and tetany. *J. of biol. Chem.* **59**, 1 (1924).
500. — I. Is there a toxin in the blood of parathyroidectomized dogs? II. Some chemical changes in the blood of dogs after thyroparathyroidectomy. *J. of biol. Chem.* **61**, 33, 649 (1924).
501. — -Groß: The effect of thyroparathyroidectomy in dogs upon the excretion of calcium, phosphorus and magnesium. *J. of biol. Chem.* **66**, 185 (1925).
502. — — The excretion of calcium, phosphorus and magnesium after the injection of calcium chloride, sodium phosphate, or both. *J. of biol. Chem.* **66**, 201 (1925).
503. — — The effect of the administration of a potent parathyroid extract upon the excretion of nitrogen, phosphorus, calcium and magnesium, with some remarks on the solubility of calcium phosphate in serum and the pathogenesis of tetany. *J. of biol. Chem.* **66**, 217 (1925).
504. — The effect of the administration of calcium salts of sodium phosphate upon the calcium and phosphorus metabolism of thyroparathyroidectomized dogs with a consideration of the nature of the calcium compounds of blood and their relation to the pathogenesis of tetany. *J. of biol. Chem.* **67**, 1 (1926).
505. — -Gross: The effect of long continued administration of parathyroid extract upon the excretion of phosphorus and calcium. *J. of biol. Chem.* **68**, 325 (1926).
506. — Enthalten Blut und Serum einen Schutzstoff gegen die Folgen der Parathyreod-ektomie. *Pflügers Arch.* **218**, 169 (1927).
507. Greenwald, J. and J. Groß: Does the feeding of cod liver oil prevent tetany in thyroparathyroidectomized dogs? *J. of biol. Chem.* **78**, LXVIII (1928).
508. Greiff: Beitrag zur Frage der angeborenen Rachitis. *Arch. f. Kinderheilk.* **83**, 23 (1928).
509. Griffith: Blood calcium in spasmophilia. Spasmophilic manifestations in an infant of five weeks. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 828 (1926).
510. — -Taylor-Wilson: The relative antirachitic and growth-promoting values of ultra-violet irradiation, cod liver oils and ostelin. *Brit. J. Actinother.* **2**, 162 (1927).
511. Groover-Christie-Marritt: Roentgen-ray study of 926 cases of rickets. *Radiology* **5**, 189 (1925).
512. Groß: Inorganic salt metabolism II. Inorganic ion ratio after administration of oxalates and citrates. *J. of biol. Chem.* **55**, 729 (1923).
513. Grosser-Husler: Über das Vorkommen einer Glycerophosphatase in tierischen Organen. *Biochem. Z.* **39**, 1 (1912).
514. — -Betke: Epithelkörperchenuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Tetania infantum. *Z. Kinderheilk.* **1**, 458 (1911).
515. — Stoffwechseluntersuchungen an Rachitikern. *Z. Kinderheilk.* **31**, 141 (1920).
516. Grulee: Dietetic treatment of convulsions and allied conditions occurring in infants. With special reference to the rôle played by inorganic salts. *Amer. J. Dis. Childr.* **5**, 205 (1913).

517. Guggisberg: Ursache und Verhütung der Rachitis. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 906.
518. Gustafson, Fr. and G. Benedict: The seasonal variation in basal metabolism. *Amer. J. Physiol.* **86**, 43 (1928).
519. Guy, A. R.: The History of cod-liver oil as a remedy. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 112 (1923).
520. György: Über den Einfluß der Molke auf das Darmepithel. IX. Die Bedeutung der Phosphate für die Zellatmung. *Jb. Kinderheilk.* **98**, 245 (1922).
521. — Über den Gehalt des Blutserums an Kalk und anorganischem Phosphor im Säuglingsalter. *Jb. Kinderheilk.* **99**, 1 (1922).
522. — Über die Säureausscheidung im Urin bei Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **99**, 104 (1922).
523. — Die Kalkbehandlung der Tetanie ist eine Säuretherapie. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1399.
524. — -Vollmer: Narkose und Acidose. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 2317.
525. — Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der Tetanielehre. *Zbl. Kinderheilk.* **14**, 1 (1922).
526. — -Vollmer: Beeinflussung der Guanidinvergiftung durch Säurezusatz. *Arch. f. exper. Path.* **45**, 200 (1922).
527. — -Gottlieb: Verstärkung der Bestrahlungstherapie der Rachitis durch orale Eosinverabreichung. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1302.
528. — Über Rachitis und Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **102**, 145 (1923).
529. — Die Säureausscheidung im Urin bei Rachitis und ihre therapeutische Beeinflussung. Beitrag zur Lebertran- und Strahlenwirkung. *Z. exper. Med.* **38**, 9 (1923).
530. — -Vollmer: Über den Chemismus der Atmungstetanie. *Biochem. Z.* **140**, 391 (1923).
531. — -Herzberg: Beitrag zum Mechanismus der glykämischen Reaktion nach subcutaner Adrenalinzufuhr. *Biochem. Z.* **140**, 401 (1923).
532. — Zur Frage der Säureausscheidung im Urin. *Z. exper. Med.* **43**, 605 (1924).
533. — Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der Rachitislehre. *Zbl. Kinderheilk.* **15** (1924).
534. — -Wilkes: Weitere Beiträge zur Tetanielehre. *Z. exper. Med.* **43**, 454 (1924).
535. — Beitrag zur Bedeutung der tetanischen Hypocalcämie. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 1111.
536. — Zum Mechanismus der manifest-tetanischen Symptome. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2294.
537. — -Vollmer: Über die Beeinflussung der Rachitis durch Hormone. *Mscr. Kinderheilk.* **28**, 436 (1924).
538. — Die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Pädiatrie. *Jber. ges. Kinderheilk. über das Jahr 1923*. Berlin 1925.
539. — Über den autolytischen Abbau organischer Phosphorverbindungen in Geweben. *Biochem. Z.* **161**, 157 (1925).
540. — -Sulger: Beitrag zur klinischen Bedeutung der Blutphosphate mit besonderer Berücksichtigung der Frakturheilung. *Z. exper. Med.* **45**, 224 (1925).
541. — Therapeutische Versuche mit bestrahlter Milch bei der Rachitis. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 1118.
542. — „Jekorisierter“ Milch in der Therapie der Rachitis. *Jb. Kinderheilk.* **111**, 201 (1926).
543. — Weitere Erfahrungen über Behandlung und Verhütung der Rachitis mit bestrahlter Milch. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 747.
544. — und G. Popoviciu: Untersuchungen über die experimentelle Rachitis I. *Jb. Kinderheilk.* **112**, 22 (1926).
545. — M. Jenke und G. Popoviciu: Untersuchungen über die experimentelle Rachitis II. *Jb. Kinderheilk.* **112**, 35 (1926).
546. — Rachitis. *Erg. Med.* **8**, 41 (1926).
547. — -Kappes-Kruse: Das Säurebasengleichgewicht im Blut, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters I. H-Ionenkonzentration und CO₂-Gehalt. *Z. Kinderheilk.* **41**, 700 (1926).
548. — -Brehme-Brahdy: Über Stoffwechseleigentümlichkeiten des wachsenden Organismus. *Jb. Kinderheilk.* **118**, 178 (1927).
549. — Jenke: Untersuchungen über die experimentelle Rachitis. *Jb. Kinderheilk.* **115**, 68 (1927).
550. — In Stepp-György, Avitaminosen. Berlin: Julius Springer 1927.
551. — -Kleinschmidt: Untersuchungen über die Fleischintoxikation bei Hunden mit Eckscher Fistel. *Z. exper. Med.* **54**, 1 (1927).
552. — Therapeutische Versuche mit bestrahltem Ergosterin. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 580.

553. György: Über renale Rachitis und renalen Zwergwuchs. *Jb. Kinderheilk.* **120**, 266 (1928).
554. — Stoffwechsel bei Rachitis. *M Schr. Kinderheilk.* **38**, 31 (1928).
555. — -Stein: Die Erregbarkeit des neuro-muskulären Apparates bei Tetanie der Kinder. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2424.
556. — Sind die bisher üblichen Gaben von bestrahltem Ergosterin als überflüssig hoch zu bezeichnen? *Klin. Wschr.* **1929 I**, 684.
557. — -Schall: Untersuchungen über die experimentelle Rachitis. IV. Versuche bei der Keimung verschiedener Pflanzensamen unter Ausschluß von Licht. *Jb. Kinderheilk.* **124**, 260 (1929).
558. Haase-Köppe: Angriffspunkt und Wirkungsweise der ultravioletten Strahlen in der Nahrung und im Körper des Kindes. X. Mitt. Über die Rolle des Phosphors im Phosphorlebertran. *Arch. Kinderheilk.* **85**, 257 (1928).
559. v. Hahn: Carnolactin als neues Antirachiticum. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 947.
560. Halac - Nassau: Über die Heilung von Rachitis und Tetanie durch bestrahlte Milch. *Z. physik. Ther.* **31**, 153 (1926).
561. Haldane, J. B. S.: Experiments on the regulation of the bloods alkalinity II. *J. of Physiol.* **55**, 265 (1921).
562. — R. Hill and J. M. Luck: Calcium chloride acidosis. *J. of Physiol.* **57**, 301 (1923).
563. — -Wigglesworth-Woodrow: The effect of reaction changes on human inorganic metabolism. *Proc. roy. Soc. Lond. Sec. B* **96**, 1 (1924).
564. Hamburger-Stransky: Über Gemüsedarreicherung beim Säugling, insbesondere in Form von frischgetrocknetem rohem Preßsaft. *M Schr. Kinderheilk.* **21**, 529 (1921).
565. Hamilton, B.: The calcium and phosphorus metabolism of prematurely born infants. *Acta paediatr. (Stockh.)* **2**, 1 (1922).
566. — Some aspects of the calcium metabolism of infants. *Boston med. J.* **191**, 339 (1924).
567. — -Moriarty: Factors influencing the excretion of calcium. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 450 (1928).
568. Hammett, F.: Rickets and parathyroids. *Endocrinology* **8**, 557 (1924).
- 568a. Hanson: The hormone of the parathyroid gland. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 560 (1925).
569. Hanau: Bericht über das Ergebnis der anatomischen Untersuchung der Knochen nebst orientierenden Bemerkungen über den jetzigen Stand der anatomischen Forschung über Osteomalacie. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **22**, 497 (1892).
570. — Über Knochenveränderungen in der Schwangerschaft und die Bedeutung des puerperalen Osteophyts. *Fortschr. Med.* **10**, 237 (1892).
571. Handovsky, J.: Der Calciumbestand des menschlichen Blutes bei Fehlen und Vorhandensein des Facialisphänomens. *Jb. Kinderheilk.* **91**, 432 (1920).
572. Handovsky, H.: Kurze Mitteilung über chronische Wirkungen von bestrahltem Saponin und bestrahltem Ergosterin. *Arch. f. exper. Path.* **137**, 264 (1928).
573. Hansemann: Rachitis als Volkskrankheit. Über den Einfluß der Domestikation auf die Entstehung der Krankheiten. *Berl. klin. Wschr.* **1906 I**, 249, 629, 670.
574. Harris-Moore: *Lancet* **217 II**, 892 (1928).
575. — — „Hypervitaminosis“ and „vitamin balance“. *Biochemic. J.* **22**, 1461 (1928).
- 575a. — — Hypervitaminosis and vitamin balance. Part. II. The specificity of vitamin D in irradiated ergosterol poisoning. Part. III. The pathology of hypervitaminosis D. *Biochemic. J.* **23**, 261 (1929).
576. Harrop: The production of tetany by the intravenous infusion of sodium bicarbonate. Reports of an adult case. *Bull. Hopkins Hosp.* **30**, 62 (1919).
577. Hart-Steenbock-Elvelyem: Dietary factors influencing calcium assimilation. V. The effect of light upon calcium and phosphorus equilibrium in mature lactating animals. *J. of biol. Chem.* **62**, 117 (1924).
578. — — -Lepkowsky-Kletzien-Halpen-Johnson: The nutritional requirement of the chicken. V. The influence of ultraviolet light on the production, hatchability and fertility of the egg. *J. of biol. Chem.* **65**, 579 (1925).
579. — — -Elvelyem-Scott-Humphry: The influence of sunlight upon calcium equilibrium in milking cows. *J. of biol. Chem.* **67**, 371 (1926).
580. Hart, M. C., Tourtelotte and Heyl: The effect of irradiation and cod liver oil on the calcium balance in the adult human. *J. of biol. Chem.* **76**, 143 (1928).

581. Hartmann and Smyth: Chemical changes in the body occurring as the result of vomiting. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 1 (1928).
582. Hartwell, G. A.: Growth and reproduction on synthetic diets. II. *Biochemic. J.* **21**, 1076 (1927).
583. Hartwich, A.: Beiträge zur Rolle der Epithelkörperchen in der Pathologie. *Virchows Arch.* **236**, 61 (1922).
584. Harvier: Recherches sur la tétanie et les glandes parathyroides. Thèse de Paris **1909**.
585. Haß: Über derzeit auftretende eigenartige Spontanfraktionen bei Adoleszenten. *Wien. klin. Wschr.* **1919**, 677.
586. Hastings-Murray jr.: Observations on parathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* **46**, 233 (1921).
- 586a. — Murray-Murray jr.: Certain chemical changes in the blood after pyloric obstruction in dogs. *J. of biol. Chem.* **46**, 223 (1921).
587. Hastings, A. B., C. D. Murray and Sendroy jr.: Studies of the solubility of calcium salts. I. The solubility of calcium carbonate in salt solutions and biological fluids. II. The solubility of tertiary calcium phosphate in salt solutions and biological fluids. III. The solubility of calcium carbonate and tertiary calcium phosphate under various conditions. *J. of biol. Chem.* **71**, 723, 783, 797 (1927).
588. Hausmann-Krumpel: Über die Durchlässigkeit ungefärbter Gläser für ultraviolette Strahlen in ihrer hygienischen Bedeutung. *Wien. klin. Wschr.* **1927 I**, 279.
589. Hausser-Vahle: Die Abhängigkeit des Lichterythems und der Pigmentbildung von der Schwingungszahl (Wellenlänge) der erregenden Strahlung. *Strahlenther.* **13**, 4 (1922).
590. Havard, R. E. and G. A. Reay: Normal variations of the inorganic phosphate of blood. *Biochemic. J.* **19**, 882 (1925).
591. — -Hoyle: Vitamin D in Adults. Its effect on the calcium and inorganic phosphate of the blood. *Biochemic. J.* **22**, 713 (1928).
592. Haverschmidt: Rachitis. *Zit. Zbl. Kinderheilk.* **17**, 272 (1925).
593. Haxthausen: Eine eigentümliche Ausstrahlung von Lebertran und verschiedenen anderen Stoffen und ihre mögliche Beziehung zur antirachitischen Wirkung. *Hosp.tid. (dän.)* **68**, 585 (1925).
594. Healy: Post-operative tetany due to sodium bicarbonate. *Amer. J. Obstetr.* **2**, 164 (1921/22).
595. Heilbron-Kamm-Morton: The absorption spectra of oils and oil constituents with special reference to pro-vitamin D. *Biochemic. J.* **21**, 78 (1927).
596. — -Morton-Sexton: Cholesterol und vitamin D. *Nature (Lond.)* **121**, 452 (1928).
597. Heinelt: Über einen Phosphor- und Calcium-Stoffwechselversuch von einjähriger Zeitdauer am gesunden männlichen Erwachsenen. Bestimmung der Säurebasenausscheidung im Harn. Jahresschwankungen in der Verteilung auf die Ausscheidungswege. *Z. exper. Med.* **45**, 616 (1925).
598. Helfft: Historische Andeutungen über das Asthma convulsivum (A. laryngeum, A. Millari, A. thymicum) der Kinder. *J. Kinderkrkh.* **1**, 95 (1843).
599. Hellendall: Hereditäre Schrumpfnieren im frühen Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **22**, 61 (1897).
600. Helmholz: Neuromuscular dysfunction of bladder as cause of chronic pyelitis in childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 682 (1926).
601. Helmreich, E.: Die kindliche Atmung und ihre Beziehung zum Säurebasengleichgewicht im Blut. *Z. Kinderheilk.* **42**, 536 (1926).
602. Henderson, P. S.: Tetany and the administration of alkalis. *Quart. J. Med.* **13**, 427 (1919/20).
603. Henderson, J. Mc Askill: The effect of irradiation and diet on calcium and phosphorus metabolism. *Biochemic. J.* **19**, 52 (1925).
604. — and H. E. Magee: The effect of ultraviolet light on the calcium and phosphorus metabolism of the lactating animal. *Biochemic. J.* **20**, 363 (1926).
605. Henoch: Lehrbuch der Kinderkrankheiten. Leipzig 1911.
606. Hensch-Kramar: Über die Bewertung der Urinphosphat- und Diastasebestimmungen bei der Rachitisiadiagnose. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 2205.
607. Hentschel: Fermentstudien zur Rachitis. *Mschr. Kinderheilk.* **38**, 67 (1927).

608. Hentschel-Zoller: Über Stoffwechselveränderungen bei Rachitis. I. Mitt. Der Phosphatstoffwechsel in der Muskulatur bei der experimentellen Rattenrachitis. *Z. Kinderheilk.* **44**, 146 (1927).
609. Herrmann: Experimentelle Untersuchungen über chemische Vorgänge bei der Frakturheilung und Herstellung eines Mittels zur Beschleunigung derselben. *Arch. klin. Chir.* **130**, 284 (1924).
610. Hertz: Der ultrafiltrierbare Anteil des Serulkalkes. *Z. Kinderheilk.* **47**, 215 (1929).
611. Herxheimer: Versuche zur Frage der Analogisierung der Guanidinvergiftung mit der parathyreoпрiven Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 II**, 1463.
612. — Epithelkörperchen, Tetanie, Guanidinvergiftung. *Virchows Arch.* **256**, 275 (1925).
613. — Epithelkörperchenhormon und Kalkstoffwechsel bei verschiedenen Tierarten. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2268.
614. — Epithelkörperchenhormon und Kalkstoffwechsel. *Zbl. Path.* **40**, Erg.-H., 210 (1927).
615. Heß, A. F. and Unger: The clinical role of the fat-soluble vitamins: Its relation to rickets. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 217 (1920).
616. — — The cure of infantile rickets by sunlight. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 39 (1921).
617. — — The cure of infantile rickets by artificial light and by sunlight. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **18**, 298 (1921).
618. — — An interpretation of the seasonal variation of rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **22**, 186 (1921).
619. — — An address on the influence of light in prevention and cure of rickets. *Lancet* **1922 II**, 367.
620. — — Newer aspects of the rickets problem. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1177 (1922).
621. — — Pappenheimer-Weinstock: A study of light waves in relation to their protective action in rickets. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 14 (1922).
622. — — Unger-Pappenheimer: Experimental rickets in rats. VII. The prevention of rickets by sunlight, by the rays of the mercury vapor lamp, and by the carbon arc lamp. *J. of exper. Med.* **36**, 427 (1922).
623. — — Steiner: Experimental rickets in rats VIII. The effect of Roentgen rays. *J. of exper. Med.* **36**, 447 (1922).
624. — — Pappenheimer: The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J. of biol. Chem.* **50**, 77 (1922).
625. — — Use of the carbon arc light in the prevention and cure of rickets. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1596 (1922).
626. — — Guttman: The cure of infantile rickets by sunlight accompanied by an increase in the inorganic phosphate of the blood. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 29 (1922).
627. — — Lundagen: A seasonal tide of blood phosphate in infants. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 2210 (1922).
628. — — Unger: Infantile rickets: The significance of clinical, radiographic and chemical examinations in its diagnosis and incidence. *Amer. J. Dis. Childr.* **24**, 327 (1922).
629. — — Weinstock: A study of light waves in their relation to rickets. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 687 (1923).
630. — — Tolstoi: The influence of the diet during the pre-experimental period on the susceptibility of rats to rickets. *J. of biol. Chem.* **57**, 731 (1923).
631. — — The therapeutic value of egg yolk in rickets. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 15 (1923).
632. — — Weinstock: Further experiments on the antirachitic action of yolk of egg. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 441 (1924).
633. — — Matzner: The value of milk acidified with lemon juice. Its combination with egg yolk to add the antirachitic factor. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1604 (1924).
634. — — Jaffe: The effect of double adrenalectomy on the development of rickets in rats. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 103 (1924).
635. — — Weinstock: Antirachitic effect of cod liver oil fed during the period of pregnancy or lactation. *Amer. J. Dis. Childr.* **27**, 1 (1924).
636. — — Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultra-violet irradiation. *J. of biol. Chem.* **62**, 301 (1924).
637. — — Rickets as influenced by the diet of the mother during pregnancy and lactation. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 1558 (1924).
638. — — Antirachitic properties imparted to inert fluids by ultraviolet irradiation. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 1845 (1924).

639. Heß, A. F.: The ultraviolet rays of the sun. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1033 (1925).
640. — The antirachitic activation of foods and of cholesterol by ultraviolet irradiation. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1910 (1925).
641. — Die Verleihung antirachitischer Eigenschaften durch ultraviolette Strahlen an inaktive Flüssigkeiten und Pflanzen. *Z. Kinderheilk.* **39**, 395 (1925).
642. — -Weinstock: A further report on imparting antirachitic properties to inert substances by ultra-violet irradiation. *J. of biol. Chem.* **63**, 297 (1925).
643. — — -Helman: The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol I. *J. of biol. Chem.* **63**, 305 (1925).
644. — — The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol II. Further evidence of change in biological activity. *J. of biol. Chem.* **64**, 181 (1925).
645. — — The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol III. Evidence of chemical change as shown by absorption spectra. *J. of biol. Chem.* **64**, 193 (1925).
646. — — -Helman: The development of antirachitic potency in phytosterol and cholesterol following irradiation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 227 (1925).
647. — — -Sherman: The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol IV. Factors influencing its biological activity. *J. of biol. Chem.* **66**, 145 (1925).
648. — — Some properties of cholesterol and phytosterol activated by irradiation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 319 (1925).
649. — Die Aktivierung von Cholesterin und Nahrungsmitteln mit Hilfe der ultravioletten Strahlen. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 I**, 577.
650. — Recurrent rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 380 (1926).
651. — — Puffer fish oil; a very potent antirachitic; its elaboration by fish deprived of sunlight. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 407 (1926).
652. — — The value of elementary phosphorus in rickets. An experimental study. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 483 (1926).
653. — — -Sherman: The production of antirachitic properties in human milk resulting from irradiation of the mother. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 636 (1926).
654. — — — The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. Chemical and biological changes. *J. of biol. Chem.* **67**, 413 (1926).
655. — — — The antirachitic value of irradiated cholesterol. A separation into an active and an inactive fraction. *J. of biol. Chem.* **70**, 123 (1926).
656. — -Sherman, E.: The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol VII. The effect of irradiated cholesterol on the phosphorus and calcium balance. *J. of biol. Chem.* **73**, 145 (1927).
657. — -Anderson: The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol VIII. The activation of sterol fractions by ultraviolet irradiation. *J. of biol. Chem.* **74**, 651 (1927).
658. — -Weinstock-Sherman: Antirachitic properties developed in human milk by irradiating the mother. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 24 (1927).
659. — -Anderson: The antirachitic activity of monochromatic and regional ultraviolet radiations. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 1222 (1927).
660. — -Windaus: Experiments on activation of cholesterol derivatives and allied sterols by ultraviolet irradiation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 171 (1926/27).
661. — — Contaminating substances as a factor in the activation of cholesterol by irradiation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 369 (1927).
662. — -Weinstock: The antirachitic activity of monochromatic and regional ultraviolet radiations. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 759 (1927).
663. — Antirachitic activity of irradiated cholesterol, ergosterol and allied substances. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 337 (1927).
664. — -Windaus: The development of marked activity in ergosterol following ultraviolet radiation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 461 (1927).
665. — -Weinstock: A study of the antirachitic factor in human and in cow's milk. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 845 (1927).
666. — Aliments irradiés et stérols. *Rev. d'Actinol.* **4**, 264 (1928).
667. — An investigation of the prenatal factor in the susceptibility of infants to rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 966 (1928).
668. — -Russell-Weinstock-Rivkin: Relation of the antirachitic factor to reproduction in birds. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 651 (1928).

669. Heß-Bills-Weinstock-Honeywell-Rivkin: Relation of the antirachitic factor to reproduction in fish. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 652 (1928).
670. — -Lewis: Clinical experience with irradiated ergosterol. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 783 (1928).
671. — -Bills-Honeywell: Antirachitic potency in relation to volume of the oil in the liver of the cod. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 226 (1920).
672. — Weinstock-Rivkin: Source of increase in serum calcium induced by irradiated ergosterol. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 199 (1928).
- 672a. — — — Effect of thyroparathyroidectomy on the action of irradiated ergosterol. *Ebenda.* **26**, 555 (1929).
673. Heß, Jul., Calvin, Wang and Felcher: Calcium and phosphorus determination in the blood plasma in rickets and tetany. *Amer. J. Diss. d. Childr.* **26**, 271 (1923).
674. Heubner, O.: *Lehrbuch der Kinderheilkunde* Leipzig 1911.
675. Heubner, W.: Antirachitische und Arterienwirkung bestrahlten Ergosterins. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 407.
676. — und Fr. Holtz: Über die biologische Inaktivität des Ergosterinperoxyds. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 456.
- 676a. — — Antirachitische und Arterienwirkung bestrahlten Ergosterins. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1456.
677. Heymann: Das Verhalten des Rachitikers gegenüber parenteral zugeführten organischen und anorganischen Phosphaten. *Z. Kinderheilk.* **45**, 232 (1928).
678. — Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis II. Über die Ausscheidung endogener Phosphate. *Z. Kinderheilk.* **46**, 575 (1928).
679. — Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis. III. Phosphatämische Kurven rachitischer und nichtrachitischer Säuglinge nach parenteraler Zufuhr organischer und anorganischer Phosphate. *Z. Kinderheilk.* **46**, 584 (1928).
680. Higgins and Sheard: The effects of selective solar irradiation on the parathyroid glands of chicks. *Amer. J. Physiol.* **85**, 299 (1928).
681. Higier, H.: Endemie dysalimentärer Osteoarthropathie, Osteomalacie und Spät-rachitis und ihre Stellung zur neuen Lehre von den Vitaminen oder Nutraminen. *Z. klin. Med.* **95**, 445 (1922).
682. Hirsch: *Handbuch der hist.-geogr. Pathologie.* Erlangen 1862/64.
683. Hirsch, S.: Hungerosteopathie unter dem Einfluß von Alter und Geschlecht. *Münch. med. Wschr.* **1920 I**, 1087.
684. — Beitrag zur Frage der Kationenwirkung bei der parathyreopriven Tetanie. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2284.
685. — Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters. *Erg. inn. Med.* **32**, 215 (1927).
686. Hjort-Robison-Tendick: An extract obtained from the external bovine parathyroid glands capable of inducing hypercalcemia in normal and thyreoparathyroprive dogs. *J. of biol. Chem.* **65**, 117 (1925).
687. Hoag: Treatment of infantile tetany with ultraviolet radiation. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 187 (1923).
688. — -Rivkin: Treatment of infantile tetany with a parathyroid extract. Report of four cases. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1343 (1926).
689. — — -Weigele-Berliner: Effect of potent parathyroid extract on calcium balance in infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **33**, 910 (1927).
690. Hochsinger: Die Phosphorbehandlung der Rachitis im Jahre 1884. *Jb. Kinderheilk.* **23**, 91 (1885).
691. — Rachitis. In Pfaundler-Schloßmann, *Handbuch der Kinderkrankheiten.* 3. Aufl. Bd. 1. Leipzig 1923.
692. Hodgson, A.: Vitamin deficiency and factors in metabolism relative to the development of rickets. *Lancet* **201**, 945 (1921).
693. Höjer, A.: Studien in scurvy. *Acta paediatr. (Stockh.)* **3**, Suppl., 1 (1924).
694. — Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Rachitis und Kraniotabes. *Acta paediatr. (Stockh.)* **5**, 16 (1925).
695. — Changes in the heart through the presence of codliver oil in the food. Effect of codliver oil by deficiency in vitamin B. **6**, 180 (1926).

696. Höjer, A.: Method for determining the antiscorbutic value of a foodstuffs by means of histological examination of the teeth of young guinea-pigs. *Brit. J. exper. Path.* **7**, 356 (1926).
697. Hoffa: Die Entstehung des rachitischen Beckens. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. Göttingen* **1923**, 109.
698. Hollo-Weiß: Die Wirkung von Calcium auf das Säurebasengleichgewicht des Menschen. *Biochem. Z.* **160**, 237 (1925).
699. — — Tetanie und Alkalose. *Wien. klin. Wschr.* **1926 II**, 1422.
700. Holmes, A.: Modern cod liver oil as a source of fat soluble vitamins. *Boston med. J.* **194**, 714 (1926).
701. Holmes-Wyman-Smith-Pigott: A comparison of cod liver oil and ultra-violet light for use in the prevention of rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 952 (1928).
702. Holst, P.: Experimentelle Rachitis. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **1927**, 1011.
703. — Experimental rickets. *J. of Hyg.* **26**, 437 (1927).
704. Holt-LaMer-Chown: Studies in calcification. I. The solubility product of secondary and tertiary calcium phosphate under various conditions, II. Delayed equilibrium between the calcium phosphates and its biological significance. *J. of biol. Chem.* **64**, 509, 567 (1925).
705. — Studies in calcification. III. A quantitative study of the equilibria concerned with the calcification of bone. *J. of biol. Chem.* **64**, 579 (1925).
706. — -Striegel-Perlzweig: Über das Verhältnis zwischen Tetanie und Alkalose. *Mshr. Kinderheilk.* **34**, 437 (1926).
707. Holtz: Das antirachitische Vitamin. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 535.
708. — Über das Vigantol. In *Mercks Jber.* **1927**.
709. — Die Rachitis und ihre Beziehung zum Ergosterin. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, Nr 17.
710. Honeywell-Dutcher-Dahle: Vitamin D in evaporated milks made by vacuum and aeration methods. *J. of biol. Chem.* **74**, LXXVII (1927).
711. Hopkins: Cameron prize lectures on the present position of the vitamin problem Lecture I. Lecture II. Rickets as a deficiency disease. *Brit. med. J.* **1923 II**, 691 u 748.
712. Hopmann: Zur Kenntnis der Salmiakacidose. *Z. exper. Med.* **46**, 73 (1925).
713. — Serumkrankheit und Tetanie. Zur Frage der Bedeutung von Elektrolytstörungen bei der Anaphylaxie. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1810.
714. Hottinger: Studien über Säurebasenhaushalt im kindlichen Organismus. I. Mitt. Ausscheidung organischer Säuren im Urin. *Mshr. Kinderheilk.* **30**, 497 (1925).
715. — Mit ultraviolettem Licht bestrahlte Milch als Rachitishilfsmittel. *Klinisch-experimenteller Beitrag zur Rachitistherapie.* *Schweiz. med. Wschr.* **1926 I**, 170.
716. — Bestrahltes Cholesterin in der Rachitistherapie der Rachitis. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2061.
717. — Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. Beiträge zur direkten und indirekten Lichttherapie der Rachitis beim Tier, beim Kind und am Erwachsenen. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1549.
718. — Über den Einfluß des ultravioletten Lichtes auf den C-Vitamingehalt der Milch. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1793.
719. — Experimentelle Untersuchungen über das antirachitische Prinzip bestrahlter Nahrung. *Z. Kinderheilk.* **43**, 8 (1927).
720. — Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. Beiträge zur indirekten Lichttherapie der rachitischen Knochenkrankheiten am Tier, beim Kind und am Erwachsenen. IV. Mitt. *Z. Kinderheilk.* **44**, 282 (1927).
721. — Über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins bei Rachitis. *Naturwiss.* **16**, 484 (1928).
722. — Über die Aufzucht frühgeborener Kinder im Basler Kinderspital und deren Ergebnisse von 1922 bis 1927 mit besonderer Berücksichtigung der Frühgeburtenrachitis. Berlin: S. Karger 1928.
723. — Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. V. Stoffwechselversuche zur Ermittlung der biologischen Wirkungsweise. *Z. Kinderheilk.* **47**, 341 (1929).
724. — Diskuss.-Bem. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk.* Wiesbaden 1929.
725. Howe: *J. amer. dent. Assoc.* **6**, 413 (1919) Zit. nach M. Mellanby.
726. — *J. amer. dent. Assoc.* **10**, 755 (1923). Zit. nach Mellanby.

727. Howe: Decalcification of teeth and bones, and regeneration of bone through diet. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1565 (1922).
728. Howland and Mc Kim Marriott: Observations upon the calcium content of the blood in infantile tetany and upon the effect of treatment by calcium. *Quart. J. Med.* **11**, 289 (1917/18).
729. — -Kramer: Calcium and phosphorus in the serum in relation to rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **22**, 105 (1921).
730. — — A study of the calcium and inorganic phosphorus of the serum in relation to rickets and tetany. *Mschr. Kinderheilk.* **25**, 279 (1923).
731. Howland, J., Mc Kim Marriott and B. Kramer: Studies upon the inorganic composition of bones. *J. of biol. Chem.* **68**, 721 (1926).
732. — Experimenteller Beitrag zur Biologie der Rachitis. *Erg. Physiol.* **25**, 517 (1926).
733. Hueper: Effect of repeated injection of parathyroid extract on calcification of osteoid tissues. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **3**, 1002 (1927).
734. Hughes, E.: Craniotabes of the foetus and infant. *Lancet* **1921 II**, 1045.
735. Hughes, J. S. and Nitcher-Titus: The relative value of ultra-violet light and irradiated air in preventing rickets in chickens. *J. of biol. Chem.* **63**, 205 (1925).
736. — -Payne-Titus-Moore: The relation between the amount of ultra-violet light received by hens and the amount of antirachitic vitamin in the eggs produced. *J. of biol. Chem.* **66**, 595 (1925).
737. — -Titus: Should leg weakness in growing chicks be called rickets? *J. of biol. Chem.* **69**, 289 (1926).
738. Huguenin, J.: Contribution à l'étude de l'action antirachitique des substances irradiées. Thèse de Paris **1928**.
739. Huldshinsky: Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. med. Wschr.* **45**, 712 (1919).
740. — Die Behandlung der Rachitis durch Ultraviolettbestrahlung. Dargestellt an 24 Fällen. *Z. orthop. Chir.* **39**, 426 (1920).
741. — Die Beeinflussung der Tetanie durch Ultraviolettlicht. Ein Beitrag zur Frage der cerebralen Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **26**, 207 (1920).
742. — Die Ultraviolettherapie der Rachitis. *Strahlenther.* **11**, 435 (1920).
743. — Der Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Rachitis. Ein weiterer Beitrag zur Strahlentherapie der Rachitis. *Z. orthop. Chir.* **42**, 240 (1922).
744. — Beitrag zur Kohlenbogenlichttherapie der Rachitis. *Z. physik. Ther.* **31**, 9 (1925).
745. — Die antirachitische Zone des Ultravioletts. Bemerkungen zum Artikel „Die kurzwelligsten ultravioletten Strahlen im Sonnenspektrum“ von F. Dannmeyer, Otto Kestner und F. Peemöller. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1972.
746. — Dementia rachitica, Studien über die sog. cerebrale Komponente der Rachitis. *Abh. Kinderheilk.* **14**. Berlin: S. Karger 1926.
747. — Preventive irradiation of children against rickets. *Brit. J. Actinother.* **3**, 103 (1928).
748. — Therapie der Rachitis. *Mschr. Kinderheilk.* **38**, 52 (1928).
749. Hume-Nirenstein: Comparative treatment of cases of hunger-osteomalacia in Vienna, 1920, as outpatients with cod-liver oil and plant oil. *Lancet* **201**, 849 (1921).
750. — The effect of radiation with the mercury-vapour quartz lamp on the growth of rats fed on a diet deficient in vitamin A. *Lancet* **1922 II**, 1318.
751. — -Smith: The effect of air which has been exposed to the radiations of the mercury-vapour quartz lamp in promoting the growth of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins. *Biochemic. J.* **17**, 364 (1923).
752. — — The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins. The part played by irradiated saw dust. *Biochemic. J.* **18**, 1334 (1924).
753. — — The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins. The part played by irradiated saw-dust II. *Biochemic. J.* **20**, 335 (1926).
754. Hume, E. M., N. S. Lucas and H. H. Smith: On the absorption of vitamin D from the skin. *Biochemic. J.* **21**, 362 (1927).
755. — H. H. Smith and J. Smedley-Mc Lean: The examination of yeast-fat for the presence of vitamins A and D before irradiation and vitamin D after irradiation. *Biochemic. J.* **22**, 27 (1928).

756. Hume, E. M., H. H. Smith and J. Smedley-Mc Lean: The examination of irradiated zymosterol for the presence of vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 980 (1928).
757. Hummel: Studien über Acidose und Alkalose. *Msehr. Kinderheilk.* **24**, 553 (1923).
758. Humphris, Fr. H.: Light in the prevention of rickets. *Lancet* **208**, 912 (1925).
759. Hunt: Renal infantilism. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 234 (1927).
760. Hunter-Aub: Lead studies XV. The effect of the parathyroid hormone on the excretion of lead and of calcium in patients suffering from lead poisoning. *Quart. J. Med.* **20**, 123 (1927).
761. Hutchison, H. S.: Rickets in India. *Glasgow. med. J.* **97**, 145 (1922).
762. — and S. J. Shah: The etiology of rickets, early and late. *Quart. J. Med.* **15**, 167 (1922).
763. — and G. Stapleton: On late Rickets and Osteomalacia. *Brit. J. Childr. Dis.* **21**, 18 u. 96 (1924).
764. Hutinel-Harvier: Dystrophie ostéo-musculaire avec nanisme. *Arch. Méd. Enf.* **15**, 49 (1912).
765. — Sur une dystrophie speciale des adolescents. Rachitisme tardif avec une impotence musculaire, nanisme, obesité et retard des fonctions génitales. *Gaz. Hôp.* **85**, 27 (1912).
766. — Les néphrites dans la syphilis héréditaire infantile. *Arch. Méd. Enf.* **25**, 577 u. 641 (1922).
767. Ibrahim: In Feers Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena: Gustav Fischer 1922.
768. — Die Therapie der Rachitis. Im Handbuch der gesamten Therapie. Bd. 5, S. 163. Jena: Gustav Fischer 1927.
769. Ihlo: Die Behandlung der Rachitis und anderer Avitaminosen mit Kalk-Lebertran. *Fortschr. Ther.* **4**, 353 (1928).
770. Imai: Estimation of the calcium content in the blood serum of mothers who are nursing infants having rickets. *J. of orient. Med.* **2**, 174 (1924).
771. Ingvar, Sven: Contribution to the question of the percentage of calcium and phosphorus in the cerebro-spinal fluid in spasmophilia. *Acta paediatr. (Stockh.)* **8**, 198 (1928).
772. Inouye, T.: Experimental tetany and diet. *Amer. J. Physiol.* **70**, 524 (1924).
773. Iversen-Lenstrup: On Blodets Fosforindhold hos Smaalbörn. I. *Norsk Paediatr.-Kongr.* **1919**.
774. Jacob-Durand: Néphrite chronique azotémique de l'adolescence et de l'enfance avec infantilisme. L'infantilisme rénal. *Gaz. Hôp.* **94**, 709 (1921).
775. Jacobson: Der gegenwärtige Stand der Physiologie der Nebenschilddrüsen. *Erg. Physiol.* **23**, 180 (1924).
776. Jahresberichte über die Fischerei Norwegens 1927. Bergen 1928.
777. Jalkowitz: Ein Beitrag zum Tetanieproblem. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **40**, 120 (1926).
778. Japha: Krieg und Rachitis. *Berl. klin. Wschr.* **1919 II**, 921.
779. Jaubert: La cure héliomarine du rachitisme. Resultats obtenus et conclusions pratiques. *Bull. Acad. Méd.* **93**, 657 (1925).
780. Jeandelize: Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne. Thèse de Paris **1903**.
781. Jeans-Tallermann: Postoperative acidosis in children. *Brit. J. Childr. Dis.* **21**, 268 (1924).
782. Jendrassik-Kemenyffi: Zur Kenntnis des D-Vitasterins I. Mitt. Über die Aktivierbarkeit des Cholesterins. *Biochem. Z.* **189**, 180 (1927).
783. — — Zur Kenntnis des D-Vitasterins II. Mitt. Über die Aktivierbarkeit des Ergosterins. *Biochem. Z.* **201**, 269 (1928).
784. Jephcott, H. and A. L. Bacharach: A rapid and reliable test for vitamin D. *Biochem. J.* **20**, 1351 (1926).
785. — — The quantitative estimation of vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 60 (1928).
786. Jeppson: Untersuchungen über die Bedeutung der Alkaliphosphate für die Spasmophilie. *Z. Kinderheilk.* **28**, 71 (1921).
787. Jobling-Pappenheimer-Heß: Experimental rickets in rats. *Proc. N. Y. path. Soc.* **22**, 2 (1923).
788. Jochims: Zur Frage der modernen Lebertrantherapie. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, Nr 43.
789. Johannsen: Beiträge zur Frage der Ätiologie der Spasmophilie. *Acta paediatr. (Stockh.)* **3**, 168 (1924).

790. Johnstone-Scott-Smith: Reports on the Irish Sea Cod Fishery. Fishery investing Ser. II. VI Nr 7 (1923).
791. Jones, Mart.: Hydrochloric acid therapy in rickets. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 439 (1924).
792. — Studies on inorganic salt metabolism in dogs III. On certain factors which influence the deposition and resorption of bone. *Amer. J. Physiol.* **79**, 694 (1927).
793. Jones, J. H., Steenbock and Nelson: Fat soluble vitamins XXII. The comparative amounts of vitamin A and antirachitic factor in butter fat and cod liver oil. *J. metabol. Res.* **6**, 169 (1925).
794. — The effect of the administration of cod liver oil upon thyro-parathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* **70**, 647 (1926).
795. Joseph-Meltzer: The inhibitory action of sodium chloride upon the phenomena following the removal of the parathyroids in dogs. *J. of Pharmacol.* **2**, 361 (1910).
796. Jundell: A comparison between the medicinal-dietetic treatment and light treatment in rachitis. *Acta paediatr. (Stockh.)* **2**, 113 (1922).
797. — A comparison between the medicinal-dietetic treatment and light-treatment in rachitis II. *Acta paediatr. (Stockh.)* **4**, 204 (1925).
798. — Klinische Versuche über die Prophylaxe der Rachitis. *Acta paediatr. (Stockh.)* **5**, 1 (1925).
799. — Klinische Beiträge zur Prophylaxe der Rachitis II. *Mitt. Acta paediatr. (Stockh.)* **7**, 143 (1927).
800. — Klinische Versuche über Ersatzmittel für Lebertran bei der Prophylaxe der Rachitis. *Acta paediatr. (Stockh.)* **8**, 341 (1928).
801. — Medizinisch-diätetische Behandlung und Vorbeugung der Rachitis. *Mschr. Kinderheilk.* **38**, 59 (1928).
802. — Schädigungen durch antirachitische Mittel. *Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden* **1929**.
- 802a. Jung, Fr.: The effect of ultraviolet light upon thyroparathyroidectomized rats. *Amer. J. Physiol.* **85**, 383 (1928).
- 802b. — Effects of ultraviolet light on parathyroidectomized rats. *Endocrinology* **12**, 81 (1928).
803. Kapsinow-Jackson: The prevention and cure of rickets by means of bile. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 472 (1924).
804. Karelitz-Shohl: Rickets in rats I. Metabolism studies on high calcium-low phosphorus diets II. The effect of phosphate added to the diet of ricketic rats. *J. of biol. Chem.* **73**, 655 u. 665 (1927).
805. — Activated ergosterol in the treatment of rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 1108 (1929).
806. Karger, P.: Zur Kenntnis der cerebralen Rachitis. *Mschr. Kinderheilk.* **18**, 21 (1920).
807. — Über die ursächliche Bedeutung von Bestrahlungsschäden für das gehäufte Auftreten der Tetanie im Frühjahr. *Jb. Kinderheilk.* **109**, 1 (1925).
808. Karshner: *Amer. J. Roentgenol.* **28**, 442 (1927).
809. Kassowitz, M.: Die Phosphorbehandlung der Rachitis. *Berl. klin. Wschr.* **1884 I**, 31.
810. — Die Phosphorbehandlung der Rachitis. *Z. klin. Med.* **7**, 36 (1884).
811. — *Praktische Kinderheilkunde.* Berlin 1911.
812. — *Gesamte Abhandlungen.* Berlin 1914.
- 812a. Kassowitz, K.: Die Schmelzhypoplasie der Zähne als Index der Erkrankungen während der ersten Lebensjahre. *Z. Kinderheilk.* **38**, 224 (1924).
813. Kehrer: Über Tetanie Neugeborener. *Jb. Kinderheilk.* **77**, 629 (1913).
814. Kehrer, E.: Zur Pathogenese der Tetanie, insbesondere der sog. „Hemitetanie“. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1906.
815. Kennedy-Palmer: The anti-rachitic properties of breast milk. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 230 (1925).
816. Kerl: Zur Frage der Epithelkörperchenhyperplasien bei Osteomalcie und Osteoporose. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1271.
817. Kestner, O.: Strahlenmessung nördlich des Polarkreises. *Pflügers Arch.* **217**, 504 (1927).
818. Key: Brittle bones and blue sclera. Hereditary hypoplasia of the mesenchyme. *Arch. Surg.* **13**, 523 (1926).

819. Kirk, P. L. and C. G. King: Calcium distribution in blood. *J. Labor. a. clin. Med.* **11**, 928 (1926).
820. Kirsch: Die Aktivierung des antirachitischen Faktors in der Trockenhefe. *Biochem. Z.* **196**, 294 (1928).
821. Klein: Effects of massive doses of irradiated ergosterol. *Prelim. rep. J. amer. med. Assoc.* **92**, 621 (1929).
822. Kleinmann: Untersuchungen über die Bedingungen der Kalkablagerung in tierischen Geweben. *Virchows Arch.* **268**, 686 (1928).
823. — Über die Bedingungen der Kalkablagerung in tierischen Geweben. I. Die Zustandsform des Calciums in Geweben und Gewebssäften. II. Untersuchungen über die Acidität des Gewebes bei der dystrophischen Verkalkung. III. Experimentelle Verkalkung durch Zuführung von Kalksalzen. *Biochem. Z.* **196**, 78, 146 u. 161 (1928).
824. af Klercker-Odin: Zur Frage der Genese der sog. Phosphattetanie. *Acta paediatr. (Stockh.)* **5**, 79 (1925).
825. Kling: Über die elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven während des anaphylaktischen Zustandes. *Z. Immun.forschg* **13**, 43 (1912).
826. Klinger: Beiträge zur pharmakologischen Wirkung des Guanidins. *Arch. f. exper. Path.* **90**, 129 (1921).
827. Klinke, K.: Das Hühnerei in der Ernährung der Spasmophilen. *J. Kinderheilk.* **114**, 1 (1926).
828. — Zustandsform des Serumcalciums und ihre pathologische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 791.
829. — Neuere Ergebnisse der Calciumforschung. *Erg. Physiol.* **26**, 235 (1928).
830. — Zur Pathogenese der Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 823.
831. — Physikalische und chemische Bedingungen der Knochenbildung. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1327.
832. — Nephrose und Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **123**, 300 (1929).
833. Klöse, H.: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Thymsdrüse. *Jb. Kinderheilk.* **78**, 653 (1913).
834. Klöse, E.: Beobachtungen über die therapeutische Wirkung des Calciums und des Magnesiums bei der Spasmophilie. *Mshr. Kinderheilk.* **13**, 517 (1916).
835. Klotz: Die Rachitis. *Erg. inn. Med.* **24**, 254 (1923).
836. — Rachitis. In *Bergmanns-Staehelins Handbuch innerer Med.* 2. Aufl. Bd. 4, S. 1. Berlin 1925.
837. — Beitrag zur Klinik der Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **41**, 51 (1926).
838. — Physiologische Kraniotabes. *Mshr. Kinderheilk.* **40**, 518 (1928).
839. Kneschke: Blutkalk und Lichtbehandlung der Rachitis. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1935.
- 839a. Knöpfelmacher: Vigantol in der Rachitistherapie. *Wien. med. Wschr.* **1927 II**, Nr 44.
840. Knoflach: Behandlung der Knochenbrüche mit bestrahltem Ergosterin. *Wien. klin. Wschr.* **1928 I**, Nr 21.
841. Knudson-Coolidge: Effect of a high voltage cathode rays on rickets and on the activation of cholesterol. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 363 (1927).
842. — Moore: Comparison of the antirachitic potency of ergosterol irradiated by ultra-violet light and by exposure to cathode rays. *J. of biol. Chem.* **81**, 49 (1929).
843. Koch, J.: Die Infektion als Ursache der rachitischen Knochenstörung. *Z. orthop. Chir.* **42**, 240 (1922).
844. Koch, El. M., Cahan, M. H. and R. G. Gustavson: The antirachitic properties of certain lipoids. *J. of biol. Chem.* **67**, LII (1926).
845. Koch-Cahan: Inorganic blood phosphate: Studies of rats on rachitic and non-rachitic diets. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 187 (1927).
846. Koehler: Acid-base equilibrium I. Clinical studies in alkalosis. *Arch. int. Med.* **31**, 590 (1923).
- 846a. König-Lenart: Über die Blutzuckerregulation bei Rachitis. *Jb. Kinderheilk.* **115**, 271 (1927).
847. Kohl-Geffcken-Richter: Das Vitaminproblem in der Rachitistherapie. *Mshr. Kinderheilk.* **34**, 227 (1926).

848. Korenchevsky: Experimental rickets in rats. Brit. med. J. **3171**, 547 (1921).
849. — The influence of parathyroidectomy on the skeleton of animals normally nourished, and on rickets and osteomalacia produced by deficient diet. J. of Path. **25**, 366 (1922).
850. —Carr: The influence of the mother's diet during pregnancy and lactation upon the growth, general nourishment and skeleton of young rats. J. of Path. **26**, 389 (1923).
851. — Further experiments on the influence of the parents diet upon the young. II. The influence upon the young of an excessive amount of fat-soluble factor and calcium in the mother a diet during pregnancy. Biochemic. J. **18**, 1313 (1924).
852. — The effects of calcium glycerophosphate, sodium glycerophosphate and sodium dihydrogen phosphate upon the skeleton of rats on a diet deficient only in fat-soluble factor. Biochemic. J. **19**, 101 (1925).
853. Kozitschek: Über den Einfluß von Gemüsepreßsaft auf den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **26**, 65 (1923).
854. Krajevski: Osteomalacie in Bosnien. Wien. med. Wschr. **1900 I**, 1786.
855. Kramer-Tisdall-Howland: Observations on infantile tetany. Amer. J. Diss. Childr. **22**, 431 (1921).
856. —Casparis-Howland: Ultraviolet radiation in rickets. Effect on the calcium and inorganic phosphorus concentration of the serum. Amer. J. Dis. Childr. **24**, 20 (1922).
857. —Howland: Factors which determine the concentration of calcium and of inorganic phosphorus of the serum of rachitic rats. Bull. Hopkins Hosp. **33**, 313 (1922).
858. —Boone: The effect of sunlight upon the concentration of calcium and of inorganic phosphorus of the serum of rachitic children. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 87 (1922).
859. Kramer, B.: Rickets in infants. Treatment with irradiated milk. Amer. J. Dis. Childr. **30**, 195 (1925).
860. Kramer-Saher-Shelling: Fractionation of irradiated cholesterol II. Antirachitic potency of the fractions. J. of biol. Chem. **71**, 221 (1926).
861. — Composition of bone. II. Pathological calcification. IV. Primary calcification. J. of biol. Chem. **79**, 121 u. 147 (1928).
862. Kreitmair-Moll: Hypervitaminose durch große Dosen Vitamin D. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 637.
863. — Experimentelle Rachitiserzeugung bei Hühnern und deren Beeinflussung durch bestrahltes Ergosterin. Verh. dtsch. pharmakol. Ges. **1927**.
864. —Hintzelmann: Über sklerotische Organveränderungen, insonderheit der Arterien. I. Mitt. Versuche mit aktiviertem Ergosterin. Arch. f. exper. Path. **137**, 203 (1928).
865. Krekeler: Experimentelle Untersuchungen über die antirachitische Wirkung der mit einer neuen Quecksilberquarzlampe bestrahlten Milch. (Vorl. Mitt.) Berl. tierärztl. Wschr. **1927 II**, Nr 47, 789.
866. Kroetz: Zur Biochemie der Strahlenwirkungen. I. Mitt. Der Einfluß ultravioletter und Röntgenstrahlen auf die aktuelle Blutreaktion und auf die Erregbarkeit des Atemzentrums. II. Mitt. Der Einfluß der ultravioletten und Röntgenbestrahlung auf den Wasser-, Salz- und Eiweißbestand des Serums. Biochem. Z. **151**, 146 u. 449 (1924).
867. — Über Wirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den gesunden Erwachsenen. Klin. Wschr. **1927 I**, 1171.
868. Kucerenko: Zur Frage über Hydropyonephrose infolge einer Harnleiteratonie. Z. urol. Chir. Ref. **21**, 103 (1927).
869. Kühnau-Nothmann: Über die Guanidintoxikose und ihre Beziehungen zur Tetanie. Z. exper. Med. **44**, 505 (1925).
870. Kunde-Williams: Experimental cretinism. II. The influence of the thyroid gland on the production and control of experimental rickets. Amer. J. Physiol. **83**, 245 (1927).
871. Küster-Hörth: Über das Vorkommen von Ergosterin im Rinderblut. Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 809 (1928).
872. Lakschewitz: Läßt sich der Körper für ultraviolette Strahlen sensibilisieren? Mschr. Kinderheilk. **34**, 159 (1926).

873. Landsberger: Zur Frage der Ammoniakbildung beim Säugling. *Z. Kinderheilk.* **39**, 597 (1925).
874. — Silber: Zum Kohlenhydratstoffwechsel bei Rachitis und Tetanie. *Jb. Kinderheilk.* **117**, 9 (1927).
875. Lang, F. J.: Zur Frage der experimentellen Rachitis. *Arch. klin. Chir.* **134**, 805 (1925).
876. — Über die genetischen Beziehungen zwischen Osteomalacie-Rachitis und Ostitis fibrosa. *Virchows Arch.* **257**, 594 (1925).
877. — Ostitis fibrosa generalisata und Osteomalacie-Rachitis in ihren gegenseitigen Beziehungen. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 228.
878. Lange, R.: Epithelkörperchentransplantation bei kindlicher Tetanie. *M Schr. Kinderheilk.* **18**, 328 (1920).
879. Langer: Die Entwicklung der neuen Rachitistherapie. *Med. Klin.* **1928 II**, Nr 42.
880. Langstein-Vollmer: Percutane Hormoneinverleibung und percutane Hormonbehandlung der Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **38**, 415 (1924).
881. — — Zur percutanen Hormontherapie der Rachitis mit „Hormocutan“. *Z. Kinderheilk.* **39**, 187 (1925).
882. — — Zur Hormocutantherapie der Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **39**, 751 (1925).
883. — Die Behandlung der Rachitis. *Med. Klin.* **1929 I**, 93.
884. Larsson-Wernstedt: Zur Frage von der Natur der spasmophilen Diathese. *Z. Kinderheilk.* **18**, 7 (1918).
885. Lasch-Wertheimer: Über die Wirkung der künstlichen Höhensonne auf den Stoffwechsel. *M Schr. Kinderheilk.* **22**, 260 (1921).
886. — Über die Wirkung der künstlichen Höhensonne auf den Stoffwechsel. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 1063.
887. — Miemietz: Zur Kenntnis des Ablaufs einiger rachitischer Symptome mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Sonnenstrahlen. *Jb. Kinderheilk.* **109**, 134 (1925).
888. — Behrens: Über die Wirkung des Ergosterins auf die Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1552.
889. Lasch, Fr.: Über den Einfluß von bestrahltem Ergosterin (Vigantol) auf den Cholesterin- und Calciumgehalt des Blutserums beim Erwachsenen. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2148.
890. Lathrop, Fr. W.: Renal dwarfism. *Arch. int. Med.* **38**, 612 (1926).
891. Latzko: Zur Diagnose und Frequenz der Osteomalacie. *M Schr. Geburtsh.* **1** (1895).
892. — Beiträge zur Diagnose und Theorie der Osteomalacie. *M Schr. Geburtsh.* **6** (1897).
893. Lederer: Chronische Bronchitis, Bronchialasthma und Bronchotetanie. *Erg. inn. Med.* **19**, 564 (1920).
894. Leenhardt-Chaptal: Influence des rayons ultra-violet sur la valeur de la réserve alcaline du sang des nourrissons et des enfants. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 17 (1927).
895. — — Les états acidotiques de l'enfance. III. Acidose et rachitisme. *Bull. Soc. méd. Biol. Montpellier* **8**, 465 (1927).
896. Leersum van: On the effect of hematoporphyrin on the deposition of calcium in the bones of rachitic rats. *J. of biol. Chem.* **58**, 835 (1924).
897. — Prophylaktischer Gebrauch von Lebertran. *Zit. nach Zbl. Kinderheilk.* **22**, 24 (1928).
898. Lehmann, Fr.: Über Knochenveränderungen beim intestinalen Infantilismus. *M Schr. Kinderheilk.* **30**, 124 (1925).
899. Lehndorff-Mautner: Die Cöliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters. *Erg. inn. Med.* **31**, 456 (1927).
900. Lehnerdt: Warum bleibt das rachitische Knochengewebe unverkalkt? *Erg. inn. Med.* **6**, 120 (1910).
901. — Weinberg: Die Behandlung der Rachitis mit Adrenalin. *Münch. med. Wschr.* **1921 II**, 1482.
902. Leigh-Clare, J. L.: The effect of excessive radiation with ultra-violet light upon the growth of rats. *Biochemic. J.* **21**, 208 (1927).
903. Leigh and Leigh-Clare: A search for vitamin D in the diatom *Nitzschia Closterium* (W. Sm.). *Biochemic. J.* **21**, 368 (1927).
904. — Clare: A note on the vitamin D content of the stomach oil of the Australasian petrel (*Aestralata lessoni*). *Biochemic. J.* **21**, 725 (1927).

905. Leitch: The use of para-thor-mone in the treatment of infantile tetony. *Canad. med. Assoc. J.* **17**, 1321 (1927).
906. Lesné-Vagliano: De l'influence du lait de femme sur le rachitisme expérimental. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 134 (1924).
907. Lesné, de Gennes, Vagliano: L'étiologie et la pathogénie du rachitisme. *Nourrisson* **12**, 428 (1924).
908. —Turpin, Zizine: De l'influence des irradiations lumineuses sur la teneur en calcium d'un organisme normal en voie de croissance. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1378 (1924).
909. — — Guillaumin: Recherches cliniques et expérimentales sur la tetanie infantile. *Rev. franç. Pédiatr.* **1**, 40 (1925).
910. — — — A propos du traitement de la spasmophilie par les rayons ultra-violets. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **23**, 242 (1925).
911. — de Gennes: Le traitement du rachitisme par les rayons ultraviolets. *J. Méd. franç.* **14**, 336 (1925).
912. —Turpin: La spasmophilie; acquisitions récentes cliniques et physio-pathogéniques. *Presse méd.* **34**, 1 (1926).
913. Lestocquoy, Ch.: Le traitement du rachitisme et de la tétanie par les rayons ultra-violets. *Bull. méd.* **39**, 622 (1925).
914. Levinsohn: Rickets in the negro. Effect of treatment with ultraviolet rays. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 955 (1927).
915. Levy-Solal, Christou, Dalsace: Pouvoir antirachitique des huiles vegetales vieilles irradiées et administrées par voie parentérale ou sous-cutanée. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 552 (1926).
916. Lichtenstein: Zur Kenntnis des sog. intestinalen Infantilismus (Heubners „Schwere Verdauungsinsuffizienz“). *Acta paediatr. (Stockh.)* **1**, 105 (1921).
917. Liégeois, F.: I. L'équilibre acide base-dans le rachitisme animal spontané. II. Equilibre acide-base et traitement du rachitisme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1445 u. 1448 (1928).
918. Lindberg: Über Tetanie und Neutralitätsregulierung. *Hygiea (Stockh.)* **1924**, 258.
919. Lipschütz: I. Zur Physiologie des Phosphorhungers im Wachstum. II. Die biologische Bedeutung des Caseinphosphors für den wachsenden Organismus. *Pflügers Arch.* **143**, 91, 99 (1912).
- 919a. Liu, Shih-Hao: A comparative study of the effects of various treatments on the calcium and phosphorus metabolism on the tetany. I. Chronic juvenile tetany. *J. clin. Invest.* **5**, 259 (1928).
920. Lobeck: Über experimentelle Rachitis an Ratten. *Frankf. Z. Path.* **30**, 402 (1924).
921. Löning: Über Spasmophilie und Vagotonie (Kalkhungel) nach kurzweiliger Bestrahlung. *Strahlenther.* **31**, 313 (1929).
922. Loll: Wesen und Ursache der Kriegsstoeopathie. *Wien. klin. Wschr.* **1923** II, 746.
923. — Die quantitative Analyse der Knochenasche bei Kriegsstoeopathie. *Biochem. Z.* **135**, 493 (1925).
924. Lombardi, C.: Fenomeno del facciale e tasso calcemico nella seconda infanzia. *Riv. Clin. pediatr.* **24**, 649 (1926).
925. Looser: Spätrachitis und die Beziehungen zwischen Rachitis und Osteomalacie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **18**, 679 (1908).
926. — Über pathologische Formen von Infraktionen und Callusbildungen bei Rachitis und Osteomalacie und anderen Knochenerkrankungen. *Zbl. Chir.* **1920**, Nr 48.
927. — Über Spätrachitis und Osteomalacie. Klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen. *Dtsch. Z. Chir.* **152**, 210 (1920).
928. Lubarsch: Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Unterernährungs- und Erschöpfungskrankheiten. *Beitr. path. Anat.* **69**, 242 (1921).
929. Lucas: A form of late rickets associated with alluminuria. *Lancet* **1883** I, 993.
930. Luce, E.: The size of the parathyroids of rats, and the effect of a diet deficiency of calcium. *J. of Path.* **26**, 200 (1923).
931. — I. The influence of diet and sunlight upon growth-promoting and anti-rachitic properties of the milk afforded by a cow. II. Further observations on the influence of sunlight upon the growth-promoting and anti-rachitic properties of cow's milk. *Biochemic. J.* **18**, 716 u. 1279 (1924).

932. Luce, E.: Glass screens for the transmission of the light radiations curative of rickets. *J. biol. Chem.* **71**, 187 (1926).
933. — und Smedley - Mc Lean: The presence of vitamin A in yeast fat. *Biochemic. J.* **19**, 47 (1925).
934. Luckhardt und Goldberg: Preservation of the life of completely parathyroidectomized dogs by means of the oral administration of calcium lactate. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 79 (1923).
935. Luckhardt und Compere: Increased gastrointestinal permeability as a possible factor in parathyroid tetany. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 523 (1924).
936. — Waud und Brannon: On the prevention of parathyroid tetany by oral administration of magnesiumchloride. *Amer. J. Physiol.* **76**, 228 (1926).
937. Lust: Das Peronäussphänomen — ein Beitrag zur Diagnose der Spasmophilie (Tetanie) im Kindesalter. *Münch. med. Wschr.* **1911 II**, Nr 32.
938. — Über den Einfluß der Alkalien auf die Auslösung spasmodischer Zustände. *Münch. med. Wschr.* **1913 II**, 1482.
939. Maaß: Zur Pathogenese der rachitischen Wachstumsstörung. *Jb. Kinderheilk.* **95**, 267 (1921).
940. Mc Callum-Voegtlin: On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. *Bull. Hopkins Hosp.* **19**, 91 (1908).
941. — — On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J. of exper. Med.* **11**, 118 (1909).
942. — Die Nebenschilddrüsen. *Erg. inn. Med.* **11**, 569 (1913).
943. — Über die Erregbarkeit der Nerven bei Tetanie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **25**, 941 (1913).
944. —-Vogel: Further experimental studies in tetany. *J. of exper. Med.* **18**, 618 (1913.)
945. —-Lambert - Vogel: The removal of calcium from the blood by dialysis in the study of tetany. *J. of exper. Med.* **20**, 149 (1914).
946. —-Linz-Vermilye-Leggett-Boas: The effect of pyloric obstruction in relation to gastric tetany. *Bull. Hopkins Hosp.* **31**, 1 (1920).
947. Mac Clendon and Shuck: The presence of anti-ophthalmic vitamin and the absence of anti-rachitic vitamin in dried spinach. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 288 (1923).
948. Mac Cann: *J. amer. med. Assoc.* **88**, 566 (1927).
949. Mac Clure, Chancellor: Über die diastatische Wirkung des Kinderharns. *Z. Kinderheilk.* **11**, 483 (1914).
950. Mc Collum, Simmonds, Parsons, Shipley - Park: Studies on experimental rickets. I. The production of rachitis and similar disease: of the rat by deficient diets. *J. of biol. Chem.* **45**, 333 (1921).
951. — — Shipley, Park: A delicate biological test for calcium-depositing substances. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 123 (1921).
952. — — — — Studies on experimental rickets. VII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat soluble A. *J. of biol. Chem.* **47**, 507 (1921).
953. — — — — Studies on experimental rickets. VI. The effects on growing rats of diets deficient in calcium. *Amer. J. Hyg.* **1**, 492 (1921).
954. — — Mc Kinney, Shipley und Park: Studies on experimental rickets. XVII. The effects of diets deficient in calcium and in fat-soluble A in modifying the histological structure of the bones. *Amer. J. Hyg.* **2**, 97 (1922).
955. — — -Shipley - Park: Studies on experimental rickets. XV. The effect of starvation on the healing of rickets. *Bull. Hopkins Hosp.* **33**, 31 (1922).
956. — — — — Studies on experimental rickets. XII. Is there a substance other than fat-soluble A associated with certain fats which plays an important rôle in bone development. *J. of biol. Chem.* **50**, 5 (1922).
957. — — — — Studies on experimental rickets. XIV. A delicate biological test for calcium depositing substances. *J. of biol. Chem.* **51**, 41 (1922).
958. — — -Becker-Shipley: Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Bull. Hopkins Hosp.* **33**, 229 (1922).
- 958a. — — — — Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. of biol. Chem.* **53**, 293 (1922).

959. McCollum, Simmonds, Shipley-Park: Studies on experimental rickets. XXVII. Variation of vitamin D content of butter fat as a factor in development of rickets induced by diets suitable for preparing rats for the line test. *J. of biol. Chem.* **70**, 437 (1926).
960. — — — Studies on experimental rickets. XXVIII. Does vitamin D pass into the milk? *Amer. J. Dis. Childr.* **33**, 230 (1927).
961. — — Neue Ernährungslehre. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1928.
962. Mackay-Shaw: Foodstuffs irradiated with ultraviolet light: Their effect on the bone lesions of rachitic children. *Brit. med. J.* **3373**, 344 (1925).
963. Mackuth: Erregbarkeit und Struktur des Froschnerven. *Pflügers Arch.* **214**, 612 (1926).
964. Macy-Outhouse: The vitamin content of milk used in infant feeding. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 379 (1929).
965. Maffai: Der Kretinismus in den nordischen Alpen. Erlangen 1855.
966. Magliano: L'azione delle vitamine A e B aggiunte alla razione degli animali in accrescimento. *Riv. Biol.* **7**, 619 (1925). *Zit. nach Zbl. Kinderheilk.* **20**, 402.
967. Magnus-Duken: Über Rachitisbehandlung. *Arch. orthop. Chir.* **21**, 43 (1922).
968. Mainzer: Über eine Störung des Säurebasengleichgewichtes bei der idiopathischen Tetanie des Erwachsenen. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1329.
969. — Über eine Störung des Säurebasengleichgewichtes bei der idiopathischen Tetanie des Erwachsenen. *Z. exper. Med.* **52**, 103 (1926).
970. — Über spasmophile Zustände bei Urämie. *Z. exper. Med.* **56**, 498 (1927).
971. Major, R. H., Th. G. Orr, und C. J. Weber: Observations on the blood guanidine in tetania parathyreopriva. *Bull. Hopkins Hosp.* **40**, 287 (1927).
972. Malmberg: Some histological organic changes after cod. liver oil medication. *Acta paediatr. (Stockh.)* **8**, 364 (1928).
973. Mandl: Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa. *Arch. klin. Chir.* **143**, 245 (1926).
974. Manfredi, M.: Contributo al trattamento del rachitismo colla lampada di quarzo a vapori di mercurio. *Arch. di Ortop.* **41**, 389 (1925).
975. Mansbacher: Beitrag zur Ergosterintherapie der manifesten Spasmophilie. *Z. Kinderheilk.* **46**, 468 (1928).
976. Marek, J.: Wesen, gegenseitige Beziehung und Therapie der Rachitis, der Osteomalacie und der Osteoporose. *Arch. Tierheilk.* **51**, 1 (1924).
977. Marfan: Quatre leçons sur le rachitisme. *Nourrisson* **10**, 65, 145 u. 228, 289 (1922).
978. — Sur l'étiologie et la pathogénie du rachitisme. *Nourrisson* **12**, 432 (1924).
979. — Le rachitisme experimental. Rachitisme et lumière. Rachitisme et huile de foie de morue. *Presse méd.* **33**, 49, 97 u. 161 (1925).
980. — Rachitisme et lumière. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **41**, 791 (1925).
981. — Symptomes et lésions qui accompagnent les deformations osseuses du rachitisme. Le syndrome rachitique. *Paris méd.* **16**, 359 (1926).
982. — Le cranio-tabes. *Nourrisson* **15**, 99 (1927).
983. — Traitement du rachitisme. *Paris méd.* **17**, 358 (1927).
984. — et Odier-Dollfus: Essais de traitement du rachitisme et de la tétanie par l'ergostérol irradié. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **26**, 131 (1928).
985. Mark: Hexosephosphorsäure im wachsenden Organismus. *Z. exper. Med.* **51**, 124 (1925).
986. Marrack and Thacker: The state of calcium in body fluids. *Biochemic. J.* **20**, 580 (1926).
- 986a. Marriott-Howland: Phosphate retention as a factor in the production of acidosis in nephritis. *Arch. int. Med.* **18**, 708 (1916).
987. Marshall Hall 1845. *Zit. nach Jb. Kinderkrankh.* **5** (1845).
988. Maslow-Shelling-Kramer: Irradiated orange juice. Its value as an antirachitic agent. *Bull. Hopkins Hosp.* **39**, 56 (1926).
989. Matti: Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. *Erg. inn. Med.* **10**, 1 (1913).
990. Maughan: Ultra-violet wave lengths valuable in the cure of rickets in chickens. *Amer. J. Physiol.* **87**, 381 (1928).
991. Maxwell: Osteomalacia in China. *China med. J.* **37**, 625 (1923).

992. Maynard-Goldberg-Miller: The influence of sunlight on bone development in swine. *J. of biol. Chem.* **65**, 643 (1925).
993. Means, J. H., A. V. Bock and M. N. Woodwell: Studies of the acid-base equilibrium in disease from the point of view of blood gases. *J. of exper. Med.* **33**, 201 (1921).
994. Medes, Gr.: Rats on diets high in phosphorus and low in calcium. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 679 (1926).
995. Mellanby, E.: The present state of knowledge concerning accessory food factors. *Med. Res. Counc. Spec. Rep.* **38** (1919).
- 995a. — Exper. rickets. *Med. Council Ser.* **61**. London 1921.
996. — Some common defects of diet and their pathological significance I/II. *Brit. med. J.* **1922 II**, 790 u. 831.
997. — The rickets-producing effect of dried thyroid. *J. of Physiol.* **57 II** (1922).
998. — The effect of cereals and their interaction with other factors of diet and environment on producing rickets. *Med. Res. Counc. Spec. Rep. Ser.* **93** (1925).
999. — The presence in foodstuffs of substance having specific harmful effects under certain conditions. *J. of Physiol.* **61**, XXIV (1926).
1000. — and Surie, Harrison: The antirachitic effect of ergot. *J. of Physiol.* **65** (1928).
1001. Mellanby, M.: An experimental study of the influence of diet on teeth formation. *Lancet* **1918 II**, 767.
1002. — The structure of human teeth. *Brit. dent. J.* **48**, 737 (1927).
1003. — The influence of diet on the structure of teeth. *Physiol. Rev.* **8**, 545 (1928).
1004. — The chief dietetic and environmental factors responsible for the high incidence of dental caries: Correlations between animal and human in investigations. *Brit. dent. J.* **15**. Juli **1928**, 1—24.
1005. Mellanby-Pattison: The action of vitamin D in preventing the spread and promoting the arrest of caries in children. *Brit. med. J.* **3545**, 1079 (1928).
1006. Mengert, E.: Über vorbeugende Höhensonnenbestrahlung gegen Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 675.
1007. Meslay, R. F.: Contribution à l'étude anatomo-clinique de l'ostéomalacie. Thèse de Paris **1896**.
1008. Meyer, H.: Zur Differentialdiagnose der Rachitis und Osteopsathyrose. *Z. Kinderheilk.* **44**, 530 (1927).
1009. Meyer, L. F.: Treatment of rickets by ultra-violet light. *Internat. Clin.* **4**, 176 (1921).
1010. v. Meysenbug-Mc Cann: The diffusible calcium of the blood serum II. Human rickets and experimental dog tetany. *J. of biol. Chem.* **47**, 541 (1921).
1011. — The inorganic phosphate content of breast milk of mothers with normal and with rachitic infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **24**, 200 (1922).
1012. Miles and Chi-Tung Feng: Calcium and phosphorus metabolism in Osteomalacia. *J. of exper. Med.* **41**, 137 (1925).
1013. Miller: Chronic intestinal nephritis with infantilisim. *Proc. roy. Soc. Med., Sect. Dis. Childr.* **5 I**, 38 (1912).
1014. — Parsons: Renal infantilism. *Brit. J. Childr. Dis.* **9**, 289 (1912).
1015. Minor-Pappenheimer: Hyperplasia of the parathyroid glands in rickets. *Proc. N. Y. path. Soc.* **21**, 98 (1921).
1016. Miraglia, M.: Azione terapeutica dei raggi ultravioletti nella tetania con speciale riguardo alle variazioni del contenuto in calcio del sangue. *Pediatria* **34**, 1116 (1926). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **20**, 250 (1927).
1017. Möller, P.: Cod liver oil and chemistry. London 1895.
1018. Moll: Die Behandlung der Säuglingstetanie mit dem Collip'schen Parathormon. *Wien. klin. Wschr.* **1928 I**, Nr 9.
1019. Mond-Netter: Über den Zustand des Calciums im Serum. *Pflügers Arch.* **212**, 558 (1926).
1020. Moore-Dennis: Craniotabes. Its prevalence and significance. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 683 (1925).
1021. Morel: L'acidose parathyreoprive. *J. Physiol. et Path. gén.* **13** (1911).
1022. Moritz, The state of the serum calcium in experimental hypo- and hypercalcemia. *J. of biol. Chem.* **66**, 343 (1925).
1023. Morpurgo, B.: Über eine infektiöse Form der Osteomalacie bei weißen Ratten. *Beitr. path. Anat.* **28**, 620 (1900).

- 1023a. Morigo, B.: Durch Infektion hervorgerufene malacische und rachitische Skeletveränderungen an jungen weißen Ratten. *Zbl. Path.* **13**, 113 (1902).
1024. Moro: Über den Frühlingsgipfel der Tetanie. *Münch. med. Wschr.* **1919 II**, 1281.
1025. — Über Eier als Kindernahrung. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 II**, 1296.
1026. — Über die Tetanie als Saisonkrankheit und vom biologischen Frühjahr. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 925.
1027. Morris: Anoxaemie and the increased electrical excitability of the neuromyone. *Brit. J. exper. Path.* **3**, 101 (1922).
1028. Morton, R. A., J. M. Heilbron and E. D. Kamm: The absorption spectrum of ergosterol in relation to the photosynthetic formation of vitamin D. *J. chem. Soc. Lond.* **1927**, 2000.
1029. Mosse, K.: Das Facialisphänomen des älteren Kindes. *Jb. Kinderheilk.* **99**, 244 (1922).
1030. Mouriquand-Bertoye: Hérédo-syphilis et spasmophilie. Résultats du traitement par les rayons ultra-violets. *Soc. Pédiatr. Paris* **23**, 223 (1925).
1031. — — La spasmophilie (étude clinique et thérapeutique). *J. méd. Lyon* **1**, 85 (1926).
1032. — — Leulier-Schoen: Lait irradié et rachitisme. *Lait* **8**, 82 (1928).
1033. — — Bernheim-Schoen: Recherches sur les fixateurs du calcium. *Presse méd.* **36**, 209 (1928).
1034. Mouzon: *Presse méd. Paris* 30. Nov. **1927**.
1035. Müller, W.: Experimentelle Untersuchungen über mechanisch bedingte Umbildungsprozesse am wachsenden und fertigen Knochen und ihre Bedeutung für die Pathologie der Knochen, insbesondere für die Epiphysenstörungen bei rachitisähnlichen Erkrankungen. *Brun's Beitr.* **127**, 251 (1922).
1036. — Neue Experimente zur Frage des Einflusses der mechanischen Beanspruchung auf Knochen und Wachstumszonen. *Brun's Beitr.* **130**, 459 (1923).
1037. — Die Veränderungen an den Epiphysenfugen bei abnormer mechanischer Beanspruchung und ihre Beziehungen zu den rachitischen Veränderungen. *Münch. med. Wschr.* **1923 I**, 44.
1038. Müller, E.: Das gesamtklinische Bild, Theorien der Ursachen und diätetische Behandlung der Rachitis. *Z. orthop. Chir.* **42**, Beil.-H. 2, 198 (1922).
1039. Müller, H.: Les rayons ultra-violets et le rachitisme. *Rev. d'Hyg.* **47**, 827 (1925).
1040. Muhl, G.: The fat-absorption and the calcium metabolism of prematurely born infants. Being a contribution to the knowledge of the pathogenesis of rachitis in those infants. *Acta paediatr. (Stockh.)* **5**, 188 (1925).
1041. Murdoch: A study of phosphorus absorption, in normal and rachitic children. *Arch. Dis. Childh.* **2**, 285 (1927).
1042. Naish: Infantilism with chronic interstitial nephritis. *Brit. J. Childr. Dis.* **9**, 337 (1912).
1043. Nassau: Zur Klinik der manifesten Tetanie im Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **28**, 310 (1921).
1044. — Die Tetanie der Kinder. *Erg. Med.* **7**, 357 (1926).
1045. Nelken: Über den Einfluß der Guanidinvergiftung auf den Ca- und Phosphatgehalt des Blutes. *Z. exper. Med.* **32**, 348 (1923).
1046. Nelson-Steenbock: Fat soluble vitamins XXIV. The non-precipitability of the antiophthalmic and antirachitic properties from cod-liver oil by digitonin. *J. of biol. Chem.* **64**, 299 (1925).
1047. — — Fat soluble vitamins XXV. Further observations on the antirachitic action of irradiated animals on the non-irradiated when placed in the same cage. *Amer. J. Physiol.* **73**, 341 (1925).
1048. Netter: Bons effets de l'administration du chlorure de calcium dans la tetanie etc. *C. r. Soc. Biol. Paris* **62**, 376 (1909).
1049. Neumann: Der Säugling im Hochgebirge. *Dtsch. med. Wschr.* **1909 II**, 2167.
1050. Niderehe: Über den Einfluß der Tetania gravidarum auf die Frucht. *Arch. Gynäk.* **116**, 360 (1922).
1051. Niederhoff: Über die chemische Wirkung von Lebertran und Adrenalin auf die photographische Platte. *Biochem. Z.* **176**, 478 (1926).

1052. Niemann: Fett und Kohlenhydrat in der Säuglingsernährung. Ihre Wirkung auf die Ammoniakausscheidung gesunder und rachitischer Kinder. *Jb. Kinderheilk.* **85**, 210 (1917).
1053. Nitschke: Über physikalische und chemische Bedingungen bei der Knochenbildung. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 806.
1054. — Darstellung und Wirkung eines aktiven Thymusdrüsenextraktes. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. Hamburg* **1928**.
1055. — Bedeutung des lymphocytogenen Gewebes (Thymus, Milz, Lymphknoten) für die Pathogenese der Säuglingsspasmophilie. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden* **1929**.
1056. — Bedeutung des lymphocytogenen Gewebes (Thymus, Milz, Lymphknoten) für die Pathogenese der Säuglingsspasmophilie. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 794.
- 1056a. — Darstellung zweier wirksamer und spezifischer Thymussubstanzen; ihr Einfluß auf Kalk und Phosphatgehalt des Kaninchenserums I. Darstellung einer den Calciumgehalt und einer den Phosphorgehalt des Serums senkenden Substanz. *Z. exp. Med.* **65**, 637 u. 651 (1929).
1057. Nitzescu-Popoviciu: L'action sur le rachitisme experimental des fractions de cholestérine irradiée obtenues soit par cristallisation, soit par precipitation à l'aide de la digitonine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1301 (1926).
1058. — — Denes-Goetz: Contribution à l'isolement de la fraction antirachitique du cholestérol irradié par les rayons ultra-violets. *Extr. Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **9**, 126 (1927).
1059. Nitzescu, J. J., G. Popoviciu et M. Ungureanu: Sur le rôle de la moelle osseuse dans le rachitisme expérimental. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 894 (1928).
1060. Noeggerath: Die Rachitis, ihre heutige innere Behandlung. Jena: Gustav Fischer 1920.
1061. Noether: Tetania parathyreopriva und Guanidinvergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **111**, 38 (1926).
1062. Nonidez-Goodale: Histological studies on the endocrines of chickens deprived of ultraviolet light. I. Parathyroids. *Amer. J. Anat.* **38**, 319 (1927).
1063. Nothmann: Die galvanische Erregbarkeit des menschlichen Skelettmuskels nach intravenöser Zufuhr hochkonzentrierter Calciumlösungen. *Arch. f. exper. Path.* **91**, 312 (1921).
1064. — Weitere Beiträge zum Bilde der Vergiftung mit Guanidinen. *Z. exper. Med.* **33**, 316 (1923).
1065. — und Wagner: Über die Wirkung von Alkalisalzen im Hinblick auf die Auslösung tetanischer Symptome beim gesunden erwachsenen Individuum. *Arch. f. exper. Path.* **101**, 17 (1924).
1066. — und Guttman: Über die Wirkung der Anionen, insbesondere des Phosphats auf die elektrische Erregbarkeit. *Arch. f. exper. Path.* **101**, 28 (1924).
1067. — Zur Iontherapie der Tetanie. *Ther. Gegenw.* **66**, 155 (1925).
1068. — -Kühnau: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1926**.
1069. Nourse-Smith-Hartmann: Spasmophilia. Inorganic constituents of blood and cerebrospinal fluid. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 210 (1925).
- 1069a. Novak und Porges: Über die Acidität des Blutes bei Osteomalacie. *Wien. klin. Wschr.* **1913 I**, 1791.
1070. Ockel: Über den Einfluß überwiegend saurer bzw. alkalischer Valenzen in der Nahrung auf die elektrische Erregbarkeit bei Säuglingen. *Arch. Kinderheilk.* **73**, 273 (1923).
1071. Ogata: Die Symptomatologie der Rachitis und Osteomalacie in Japan. *Beitr. Geburtsh.* **18**, 8 (1913).
1072. — Untersuchungen über den Stoffwechsel mit Rücksicht auf die Ätiologie der Rachitis und Osteomalacie. *Beitr. Geburtsh. Erg.-Bd.* **19**, 90 (1915).
1073. Ogilvie: Renal dwarfism. *Proc. roy. Soc. Med.* **15** (1922).
1074. Orgler: Der Kalkstoffwechsel des gesunden und rachitischen Kindes. *Erg. inn. Med.* **8**, 142 (1912).
1075. — Über Rachitis. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1501.
1076. Orr-Holt-Wilkins-Boone: The calcium and phosphorus metabolism in rickets, with special reference to ultraviolet ray therapy. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 362 (1923).

1077. Orr-Holt-Wilkins-Boone: The relation of calcium and phosphorus in the diet to the absorption of these elements from the intestine. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 574 (1924).
1078. — Magee-Henderson: The effect of irradiation with the carbon arc on pigs on a diet high in phosphorus and low in calcium. *J. of Physiol.* **59**, XXV (1924).
1079. — — — The effect of ultraviolet light on the mineral metabolism of the lactating animal (Prelim. comm.). *Biochemic. J.* **19**, 569 (1925).
1080. Oser, B. L.: The intestinal p_H in experimental rickets. *J. of biol. Chem.* **80**, 487 (1928).
1081. Outhouse-Macy-Brekke: Human milk studies V. A quantitative comparison of the antiricketic factor in human milk and cow's milk. *J. f. biol. Chem.* **78**, 129 (1928).
1082. Page: A case of renal dwarfism. *Proc. roy. Soc. Med.* **14** (1920).
1083. Palm: The geographical distribution and etiology of rickets. *Practitioner* **45**, 270 u. 321 (1890).
1084. Pappenheimer: The effects of early extirpation of the thymus in Albino rats. *J. exper. Med.* **19**, 319 (1913).
1085. — Further experiments upon the effects of extirpation of the thymus in rats, with special reference to the alleged production of rachitic lesions. *J. exper. Med.* **20**, 477 (1914).
1086. — and Minor: Hyperplasia of the parathyroids in human rickets. *J. med. Res.* **42**, 391 (1921).
1087. — Mc Cann-Zucker: Experimental rickets in rats IV. The effect of varying the inorganic constituents of a rickets-producing diet. V. The effect of varying the organic constituents of a rickets-producing diet. *J. exper. Med.* **35**, 421 u. 447 (1922).
1088. — A note on the prevention of experimental low-phosphorus rickets in rats by the subcutaneous administration of potassium phosphate. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 504 (1924).
1089. — Dunn: The relation of leg weakness in growing chicks to mammalian rickets. *J. of biol. Chem.* **66**, 717 (1925).
1090. Park-Mc Clure: The results of thymus extirpation in the dog. *Amer. J. Dis. Childr.* **18**, 317 (1919).
1091. — Howland: The radiographic evidence of the influence of cod-liver oil in rickets. *Bull. Hopkins Hosp.* **32**, 341 (1921).
1092. — The Etiology of rickets. *Physiol. Rev.* **3**, 106 (1923).
1093. Park, E. A., A. Ruth, Guy and G. F. Powers: A proof of the regulatory influence of cod liver oil on calcium and phosphorus metabolism. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 103 (1923).
1094. Parsons: Infantilism associated with chronic interstitial nephritis. *Brit. med. J.* **1911 II**, 481.
1095. — The value of irradiated cholesterol in the treatment of rickets. *Brit. med. J.* **3403**, 519 (1926).
1096. — The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism, and their relationship to rickets. I. Renal rickets. *Arch. Dis. Childh.* **2**, 1 (1927).
1097. — The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism and their relationship to rickets II. Coeliac rickets. *Arch. Dis. Childh.* **2**, 198 (1927).
1098. Ingleby lectures on some recent advances in our knowledge of rickets and allied diseases I and II. *Lancet* **215 II**, 433 u. 485 (1928).
1099. Partsch: Über gehäuftes Auftreten von Osteomalacie. *Dtsch. med. Wschr.* **1919 I**, 1130.
1100. Paterson: Three cases of renal dwarfism associated with curious bony changes. *Proc. roy. Soc. Med., Sect. Childr. Dis.* **13**, 107 (1920).
1101. — A case of renal dwarfism with bony changes. *Brit. J. Childr. Dis.* **18**, 186 (1921).
1102. — A case of renal dwarfism. *Lancet* **202**, 944 (1922).
1103. Paton, N. and Findlay: The parathyroids: Tetania parathyreopriva. *Quart. J. exper. Physiol.* **10**, 203, 315 u. 377 (1917).
1104. — Watson: The etiology of rickets: An experimental investigation. *Brit. J. exper. Path.* **2**, 75 (1921).

1105. Paton, N.: Rickets: The part played by unhygienic social conditions in predisposing to the disease. *Glasgow med. J.* **97**, 129 (1922).
1106. — Recent investigations on tetania parathyreopriva and idiopathic tetany, and the functions of the parathyroids. *Edinburgh med. J.* **31**, 541 (1924).
1107. — The significance of guanidins in the animal body. *Glasgow med. J.* **104**, 297 (1925).
1108. Pattison: *Brit. med. J.* **1926 II**, 6.
1109. Peemöller-Dannmeyer: Zur Ultraviolett-Therapie der Rachitis. *Strahlenther.* **24**, 378 (1926).
1110. Peiper: Tetanie der Neugeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **42**, 415 (1929).
1111. Pemberton-Crouter: The response of the therapeutic application of external heat. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 289 (1923).
1112. Pestalozza: Sulla craniotabe nei suoi rapporti col rachitismo. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **20**, 481 (1927).
1113. Petenyi-Lax: Über die Wirkung des Adrenalins auf den Blutzucker. *Biochem. Z.* **125**, 272 (1921).
1114. Peters-Bulger-Eisenmann-Lee: Total acid base equilibrium of plasma in health and disease. IV. The effect of stasis, exercise, hyperpnea and anoxemia; and the causes of tetany. *J. of biol. Chem.* **67**, 175 (1926).
1115. Petty-Stoner-Schaffer: Clinical applications of parathyroid hormone (Collip). *Ther. Gaz.* **50**, 173 (1926).
1116. Pfannenstiel: Diskussions-Bemerkung. *Med. Ver. Münster. Klin. Wschr.* **1927 II**, 2310.
1117. — Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten Ergosterins im Tierversuch. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, Nr 26.
1118. v. Pfaundler: Über die Elemente der Gewebsverkalkung und ihre Beziehung zur Rachitisfrage. *Jb. Kinderheilk.* **60**, 123 (1904).
1119. — Pathologie der Konstitution. Rachitis usw. In Feers Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena 1926.
1120. — Diskussions-Bemerkung in der *Münch. Ges. Kinderheilk. Mschr. Kinderheilk.* **32**, 286 (1926).
1121. — Neuere über Rachitis. *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 659 u. 721.
1122. — Diskussions-Bemerkung in der *Münch. Ges. Kinderheilk. Mschr. Kinderheilk.* **40**, 559 (1928).
1123. *The Pharmacopeia of the U.S.A.* Vol. 10. p. 496 1925,
1124. Phemister: The effect of phosphorus on growing, normal and diseased bones. *J. amer. med. Assoc.* **70**, 1737 (1918).
1125. — -Miller-Bonar: The effect of phosphorus in rickets. *J. amer. med. Assoc.* **76**, 850 (1921).
1126. Pilling, K.: Rachitisbehandlung durch Quarzlampe mit Sensibilisierung durch Eosin. *Dtsch. med. Wschr.* **50**, 1608 (1924).
1127. Pincherle-Maggese: Spasmodia ed alterazioni endocrine. *Riv. Clin. pediatr.* **18**, 577 (1920).
1128. Pincus, J. B., H. A. Peterson and B. Kramer: A study by means of ultrafiltration of the condition of several inorganic constituents of blood serum in disease. *J. of biol. Chem.* **68**, 601 (1926).
1129. v. d. Plank: Vigantol, ein neues D-Vitamin-Präparat. *Ther. Mh. Vet.-med.* **1928 I**, H. 8.
1130. Plaut: Röntgenuntersuchungen über die Knochenkernbildung bei Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **38**, 540 (1924).
1131. Pohl, R.: a) Über das Absorptionsspektrum des antirachitisch wirksamen Cholesterins. b) Über das Absorptionsspektrum des antirachitischen Provitamins und Vitamins. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1926**, 134 u. 185.
1132. Pommer: Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis. Leipzig 1885.
1133. — Über Osteoporose, ihren Ursprung und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. *Arch. klin. Chir.* **136**, 1 (1925).
1134. Popper: Dyspnoe bei Tetanie (kasuistische Skizze). *Arch. Kinderheilk.* **18**, 198 (1895).
1135. Porges, Leimdörfer, Markovici: Über die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. *Z. klin. Med.* **73**, 389 (1911).

1136. Porges, Leimdörfer, Markovici: Über die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. II. Über die Kohlensäurespannung des Blutes in der kardialen und pulmonalen Dyspnoe. *Z. klin. Med.* **77**, 447 (1913).
1137. — -Wagner: Über eine eigenartige Hungerkrankheit (Hungerosteopathie). *Wien. klin. Wschr.* **1919 I**, 385.
1138. — -Adlersberg: Über neurotische Atmungstetanie und über die Behandlung der Tetanie mit Ammonphosphat. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 1200.
1139. — — Bemerkungen zu der Mitteilung von H. Curschmann: „Neurotische Atmungstetanie“. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 2139.
1140. Portal: Beobachtungen über die Natur und die Behandlungsart der Rachitis. *Dtsch. Übersetzung 1798*.
1141. Porter: Renal infantilism. *Arch. of Pediatr.* **32**, 85 (1915).
1142. Poulsson: Das fettlösliche Vitamin. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 I**, 6.
1143. — -Löwenskiöld: The quantitative determination of vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 134 (1928).
1144. — Über die Wirkung des Dorschlebertrans und seine medizinische Anwendung. *Bergen 1928*.
1145. Powers-Park-Shipley-Mc Collum-Simmonds: The prevention of rickets in the rat by means of radiation with the mercury vapor quartz lamp. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 120 (1921).
1146. — — — — — Study on experimental rickets XIX. The prevention of rickets in the rat by means of radiation with the mercury vapor quartz lamp. *Bull. Hopkins Hosp.* **33**, 125 (1922).
1147. — — — — — The prevention of the development of rickets in rats by sunlight Studies on experimental rickets XIV. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 159 (1922).
1148. Powers, G.: Tetany as a cause of convulsions in whooping cough. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 632 (1925).
1149. — Tetany as a cause of convulsions in very young infants. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1907 (1925).
1150. Prinke: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Rachitisheilmittel von Windaus-Heß. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1644.
1151. Pritchard: Rickets. A review of its etiology with an explanation of its pathogenesis. *Arch. of Pediatr.* **40**, 71 (1923).
1152. — A British Medical association lecture on the pathogenesis of rickets. *Brit. med. J.* **3256**, 887 (1923).
1153. Protti, G.: Sul processo di riparazione dello scheletro nella rachitide sperimentale da stronzio. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **16**, 287 (1923).
1154. Pucher, G. W.: Seasonal periodicity in man I. A study of the blood chemistry of normal individuals over a period of two years. *J. of biol. Chem.* **74**, XVIII (1927).
1155. Putzig: Die Behandlung der Rachitis mit künstlicher Höhensonne. *Ther. Halbmonatsh.* **8**, 234 (1920).
1156. Quest: Zur Frage der Ätiologie spasmophiler Diathese. *Mschr. Kinderheilk.* **9**, 7 (1910).
1157. Rabl: Knochenregeneration, Kalk, Rachitis, Tetanie. *Virchows Arch.* **249**, 335 (1924).
1158. — Die Theorie der Kalkablagerung im Organismus und ihre praktische Bedeutung. *Münch. med. Wschr.* **1924 I**, 468.
1159. — Zurechtbiegen kindlicher Knochenverkrümmungen nach Erweichung durch lokale Acidose. *Jb. Kinderheilk.* **116**, 63 (1927).
- 1159a. — Welche Beziehungen hat die Skoliose zur Rachitis? *Arch. orthop. Chir.* **27**, 31 (1929).
1160. Raczinsky: Recherches experimentales sur la manque d'action du soleil comme cause de rachitisme. *C. r. Assoc. internat. Pédiatr. Paris* **1912**, 308.
1161. Raida-Liegmann: Epithelkörperchentetanie und Guanidin. *Z. exper. Med.* **41**, 358 (1924).
1162. Randoïn-Simonnet: La question des vitamines. *Paris 1927*.
1163. Rantasalo, Viljo: Die Säuglingsacidose bei ei- und caseinreichen Milchmischungen. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7**, Suppl., 83 (1928).
1164. — — Die Wirkung des Labcaseins und des Hühnereies auf das Säurebasengleichgewicht des Säuglings. *Acta paediatr. (Stockh.)* **8**, 1 (1928).

1165. v. Recklinghausen: Rachitis und Osteomalacie. Gustav Fischer, Jena 1911.
1166. Redman-Willimott-Wokes: The pH of the gastro-intestinal tract of certain rodents used in feeding experiments, and its possible significance in rickets. *Biochemic. J.* 21, p. 589 1927.
1167. — The hydrogen ion concentration of the faeces of rachitic children. *Biochemic. J.* 22, 15 (1928).
1168. Reed: On the state of plasma calcium in parathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* 77, 547 (1928).
1169. — -Lackey-Payte: Observations on parathyroidectomized dogs, with particular attention to the regional incidence of tetany, and to the blood mineral changes in this condition. *Amer. J. Physiol.* 84, 176 (1928).
1170. Rehn: Rachitis in Gerhards Handbuch. Tübingen 1878.
1171. Reiß: Zur Erklärung der elektrischen Reaktion der Spasmophilie. *Z. Kinderheilk.* 3, 1 (1912).
1172. Reiß, M.: Beiträge zur Wirkung des Epithelkörperchenhormons. *Endocrinologie* 2, 161 (1912).
1173. Reiter-Gabor: Zellteilung und Strahlung. Berlin: Julius Springer 1928.
1174. Rekling: Investigations concerning the photoactivity of certain oils, with special reference to their effect as antirachitics. *Acta radiol (Stockh.)* 5, 517 (1926).
1175. — Photoactivity-antirachitism. *Acta radiol (Stockh.)* 8, 146 (1927).
1176. Reyher: Zum Spasmophilieproblem. *Klin. Wschr.* 1923 I, 163 u. 198.
1177. — Über Oesophagospasmen, Gastrospasmen und Enterospasmen bei Spasmophilie und Vagotonie. *Z. Kinderheilk.* 38, 492 (1924).
1178. — Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung und Ernährungsstörungen des Säuglings I und II. *Arch. Kinderheilk.* 76, 215 u. 291 (1925).
1179. — -Schmauks: Vergleichende Beobachtungen über den Heilungsverlauf der Rachitis. *Arch. Kinderheilk.* 75, 161 (1925).
1180. — Über den Einfluß ultravioletter Strahlen auf den C-Vitamingehalt der Kuhmilch. (Nach gemeinschaftlichen Untersuchungen mit Dr. B. Meller). *Klin. Wschr.* 1926 II, 2341.
1181. — -Walkhoff, E.: Über die toxische Wirkung von ultraviolett bestrahlter Milch und anderer Substanzen. *Münch. med. Wschr.* 1928 I, 1071.
1182. — — und O. Walkhoff: Studien über die Wirkung C-hypovitaminotischer Nahrung auf Schwangere, Feten und Neugeborene. *Münch. med. Wschr.* 1928 II, 2087.
1183. Ribadeau-Dumas et Fouet: Note sur la calcémie d'un enfant et de sa mère atteinte de tetanie. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* 22, 154 (1924).
1184. — — L. J. Debray et Saidman: Fractures multiples chez un nourrisson guéries par les rayons ultra-violets. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* 23, 319 (1925).
1185. Riedel: Die Erfolge der Quarzlichtbestrahlung bei Rachitis. *Münch. med. Wschr.* 1920 I, 838.
1186. Riesenfeld-Handelman-Rose: Inorganic phosphorus in the blood of the newborn. Its seasonal variation and its relation to rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* 30, 646 (1925).
1187. Rietschel-Szegö-Prinke: Ist eine Prophylaxe gegen die Rachitis durchführbar? *Med. Klin.* 1928 II, 1343.
1188. Ritter: Über Epithelkörperchenbefunde bei Rachitis und anderen Knochenerkrankungen. *Frankf. Z. Path.* 24, 137 (1920).
1189. Ritter von Rittershain: Die Pathologie und Therapie der Rachitis. Berlin 1863.
1190. Robertson, E. Ch.: The effect of exposure to the sun on the susceptibility of rachitic rats to infection. *Prelim. note. Canad. med. Assoc. J.* 19, 154 (1928).
1191. Robison: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochemic. J.* 17, 286 (1923).
1192. — -Soames: A chemical study of defective ossification in rachitic animals. *Biochemic. J.* 19, 153 (1925).
1193. Rohmer-Woringer: L'action du phosphate de soude sur la calcémie du nourrisson. *C. r. Soc. Biol. Paris* 89, 575 (1923).
1194. — -Allimant: Le métabolisme du calcium et du phosphore du nourrisson bien portant et spasmophile sous l'action du phosphate de soude. *C. r. Soc. Biol. Paris* 89, 577 (1923).

1195. Rohmer-Woringer: Recherches sur la réserve alcaline dans la spasmophilie du nourrisson. *Rev. franç. Pédiatr.* **1**, 290 (1925).
1196. — — Recherches sur le pH sanguin dans la spasmophilie du nourrisson. *Rev. franç. Pédiatr.* **2**, 319 (1926).
1197. — A propos d'un cas de spasmophilie tardive. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **24**, 240 (1926).
1198. — -Gery: Tétanie de la vessie. *Rev. franç. Pédiatr.* **3**, 533 (1927).
1199. — -Woringer et Andersen: Le traitement du rachitisme et de la tetanie par l'ergosterine irradiée. *Rev. franc. Pédiatr.* **4**, 449 (1928).
1200. Rohr-Schultz: Ultraviolettbestrahltes enteiweißtes Milchfett, ein wirksames, wohl-schmeckendes Antirachiticum. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 848.
1201. — — Erfahrungen mit ultraviolettbestrahltem Eigelb bei der Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1255.
1202. Rona-Takahashi: Beitrag zur Frage nach dem Verhalten des Calciums im Serum. *Biochem. Z.* **49**, 370 (1913).
1203. Rondoni, P.: L'irradiazione degli alimenti coi raggi ultravioletti e la vitamina antirachitica. Esperienze sull' olio di arachis. *Sperimentale* **80**, 443 (1926).
1204. Roos: Über die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel nebst Vorversuchen über die Art der wirksamen Substanz in derselben. *Z. physiol. Chem.* **21**, 19 (1895).
1205. Roscoe and H. Chick: The antirachitic value of fresh spinach. *Biochemic. J.* **20**, 137 (1926).
1206. — A further note on the antirachitic value of fresh spinach. *Biochemic. J.* **21**, 211 (1927).
1207. Rosenbaum: Cholesterin ein Anti-Rachiticum? *Berl. klin. Wschr.* **1921 II**, 1299.
1208. — Über Rachitistherapie. *Mscr. Kinderheilk.* **30**, 547 (1925).
1209. Rosenheim and Webster: Rickets and cholesterol. *Lancet* **208**, 1025 (1925).
1210. — — Further observations on the photo-chemical formation of vitamin D. *J. Soc. Chem. Ind.* **45**, 932 (1926).
1211. — — The anti-rachitic properties of irradiated sterols. *Biochemic. J.* **20**, 537 (1925).
1212. — — Note on the anti-rachitic action of irradiated sawdust. *Biochemic. J.* **20**, 1340 (1926).
1213. — — On the nature of the parent substance of vitamin D. *Lancet* **1927 I**, 306.
1214. — — The photochemical production of vitamin D from ergosterol. *Lancet* **1927 II**, 622.
1215. — — The sources of supply of vitamins A and D. *Nature (Lond.)* **1927**, 440.
1216. — — The relation of cholesterol to vitamin D. *Biochemic. J.* **21**, 127 (1927).
1217. — — The parent substance of vitamin D. *Biochemic. J.* **21**, 389 (1927).
1218. — — The specificity of ergosterol as parent substance of vitamin D. *Nature, (Lond.)* April **1928**.
1219. — — The specificity of ergosterol as parent substance of vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 762 (1928).
1220. — — The biological inertness of irradiated mycosterols other than ergosterol. *Biochemic. J.* **22**, 1426 (1928).
1221. Rosenstern: Zur Wirkung des Lebertrans auf Rachitis und spasmophile Diathese. *Berl. klin. Wschr.* **1910 I**, 822.
1222. — Calcium und Spasmophilie. *Jb. Kinderheilk.* **72**, 154 (1910).
1223. — Über bemerkenswerte Abweichungen in der zeitlichen Folge der spasmophilen Erscheinungen. *Z. Kinderheilk.* **8**, 167 (1913).
1224. — Der Gehirnschädel der Frühgeburten und seine Veränderungen unter besonderer Berücksichtigung der Kranomalacie. *Z. Kinderheilk.* **32**, 298 (1922).
1225. — und Bruns: Physiologische Kraniotabes? *Z. Kinderheilk.* **46**, 270 (1928).
1226. Roth: Case of renal dwarfism shown after operation for genu valgum. *Proc. roy. Soc. Med., Sect. orthop.* **16**, 45 (1923).
1227. Rothlin, E.: Zur Physiologie der Calciumtherapie. *Schweiz. med. Wschr.* **1927 I**, 388.
1228. Rudd: The calcium and phosphorus content of the blood in fractures. *Med. J. Austral.* **2**, 398 (1927).
1229. Rudinger: Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. *Erg. inn. Med.* **2**, 221 (1908).
1230. Rupprecht: Kalk- und Phosphorbilanz unter dem Einfluß wasser-, fett- und lipid-lösllicher akzessorischer Nährstoffe mit Berücksichtigung ihrer wechselseitigen Beziehungen. *Mscr. Kinderheilk.* **26**, 321 (1923).

1231. Russell, W. C. and O. M. Massengale: The transmission of ultra-violet light by a glass substitute. *J. of biol. Chem.* **74**, LXXVI (1927).
1232. Sabatini: Moderni concetti sulla cura del rachitismo. *Policlinico* **33**, 1417 (1926).
1233. Sachs, F.: Untersuchungen über den Einfluß des Ultraviolettlichtes auf die latente Säuglingstetanie. *Jb. Kinderheilk.* **93**, 167 (1920).
1234. — Die Heilung der Säuglingstetanie durch Bestrahlung mit Ultraviolettlicht. *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, 984.
1235. — Neueres über die Rachitis. *Hess. Ärztebl.* **1927**, Nr 13.
1236. Salant-Wise: The action of sodium citrate and its decomposition in the body. *J. of biol. Chem.* **28**, 27 (1916).
1237. — -Swanson: Observations on the action of tartrates, citrates and oxalates. A study in tolerance, cumulation and the effect of diet. *J. of Pharmacol.* **11**, 27 (1918).
1238. Salvesen-Lindner: Observations on the inorganic bases and phosphates in relation to the protein of blood and other body fluids in Bright's disease and in heart failure. *J. of biol. Chem.* **58**, 617 (1923).
1239. — — The relation between calcium and protein of serum in tetany due to parathyroidectomy. *J. of biol. Chem.* **58**, 635 (1923).
1240. — -Baird Hastings and Mc Intosh: Blood changes and clinical symptoms following oral administration of phosphates. *J. of biol. Chem.* **60**, 311 (1924).
1241. — Du calcium du sang. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **16**, 286 (1926).
1242. Sander: Angriffspunkt und Wirkungsweise der ultravioletten Strahlen in der Nahrung und im Körper des Kindes. XI. Mitt. Messungen der Durchlässigkeit verschiedener Gläser für ultraviolette Strahlen mit der Blutkörperchenmethode. *Arch. Kinderheilk.* **86**, 8 (1928).
1243. Sauer: Ein Fall von Hungerosteomalacie und Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 I**, 45.
1244. — Über Spätrachitis und ihre Beziehung zu den endokrinen Drüsen. *Dtsch. Z. Chir.* **162**, 356 (1921).
1245. Schabad: Der Kalk in der Pathologie der Rachitis I. II. *Berl. klin. Wschr.* **1909 I**, 823 u. 923.
1246. — Der Phosphor in der Therapie der Rachitis. *Z. klin. Med.* **67**, 454 (1909).
1247. — Phosphor, Lebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis. Ihr Einfluß auf den Kalk-, Phosphor-, Stickstoff- und Fettstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **69**, 435 (1910).
1248. — Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. I. Der Mineralgehalt gesunder und rachitischer Knochen. II. Der physiologische Kalkbedarf und Rachitis infolge von unbefriedigtem Kalkbedarf. *Arch. Kinderheilk.* **52**, 47, 68 (1909).
1249. — Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. III. Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. *Arch. Kinderheilk.* **53**, 380 (1910).
1250. — Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. IV. Der Phosphorstoffwechsel bei Rachitis. *Arch. Kinderheilk.* **54**, 83 (1910).
1251. — Die gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlebertran mit einem Kalksalze bei Rachitis. *Jb. Kinderheilk.* **72**, 1 (1910).
1252. — Zur Frage vom Wesen der günstigen Wirkung des Lebertrans. *Mschr. Kinderheilk.* **11**, 63 (1912).
1253. — -Soroschowitsch: Die Behandlung der Rachitis mit Lebertranemulsionen (Emulsion Scott und Parke Davis mit Natrium und Calciumhypophosphit und Emulsion mit essigsäurem Kalk) und ihre Einwirkung auf den Stoffwechsel. *Mschr. Kinderheilk.* **10**, 12 (1912).
1254. — — Ist der weiße Lebertran bei der Behandlung der Rachitis dem gelben gleichwertig? *Arch. Kinderheilk.* **57**, 276 (1922).
1255. Schaferstein: Über die Wirkung des Vigantols bei Rachitis, speziell bei interkurrenten Krankheiten. *Fortschr. Ther.* **4**, 490 (1928).
1256. Scheer: Die Beeinflussbarkeit der Spasmophilie durch Salzsäuremilch. *Jb. Kinderheilk.* **97**, 130 (1922).
1257. — und Salomon: Zur Pathogenese und Therapie der Tetanie. I. Mitt. Der Gehalt des Blutserums an säurelöslichem und lipoidem Phosphor. *Jb. Kinderheilk.* **103**, 129 (1923).
1258. — — Zur Pathogenese und Therapie der Tetanie. II. Mitt. Die Beziehungen zwischen Calcium-, Phosphat- und Chlorgehalt des Blutserums bei Tetanie und ihre Veränderung durch Salzsäuremilch. *Jb. Kinderheilk.* **104**, 65 (1924).

1259. Scheer-Müller-Salomon: Zur Pathogenese und Therapie der Tetanie III. Mitt. Experimentelle Untersuchungen über Salzsäuremilch. *Jb. Kinderheilk.* **106**, 56 (1924).
1260. — Rosenthal: Die antirachitische Wirkung von in Kohlensäureatmosphäre bestrahlter Milch. *Z. Kinderheilk.* **44**, 235 (1927).
1261. — Zur Pathogenese und Therapie der Rachitis. *Med. Klin.* **1928 I**, Nr 1.
1262. — -Fuhrberg-Koß: Ergebnisse der Behandlung der Rachitis mit in Kohlensäure bestrahlter Milch. *Arch. Kinderheilk.* **84**, 161 (1928).
1263. v. d. Scheer: Osteomalacie und Psychose. *Arch. f. Psychiatr.* **50**, 845; **51**, 79 (1913).
1264. Scheidt: Milch und Ultraviolettstrahlen. *Süddtsch. Molkereiztg* **1927**, Nr 11.
1265. Schenk: Erfahrungen über die großen Heilkräfte des Lebertrans gegen chronische Rheumatismen und besonders gegen das Hüft- und Lendenweh. *J. prakt. Wundarzneykunst* **55**, 31 (1822).
1266. — Ebenda **62**, 3 (1826).
1267. Scheunert-Schieblisch: Über eine auf dem Schutzversuch beruhende Methode zur Wertbestimmung von Vitamin-D-Präparaten. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 699.
1268. — — Zur Frage der Toxizität bestrahlter Ergosterinpräparate. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 983.
1269. Schier-Stern: Über einen Fall von unheilbarer Rachitis. *Arch. Kinderheilk.* **78**, 176 (1926).
1270. Schiff: Unstimmigkeiten zwischen klinischer und anatomischer Rachitisdiagnose. *Mshr. Kinderheilk.* **22**, 46 (1921).
1271. — Der Säure-Basenhaushalt des gesunden und kranken Kindes. *Erg. Med.* **12**, 59 (1928).
1272. Schippers: Die Behandlung der Rachitis mit bestrahltem Ergosterin (Vitamin D). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **22**, 623 (1928).
1273. Schittenhelm-Eisler: Über Bildung von antirachitischem Vitamin unter Lichtabschluß. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 1118.
1274. — — Untersuchungen über den Vitamingehalt von Gerstenkeimen (Malzkeimen). *Z. exper. Med.* **58**, 645 (1928).
1275. Schlack: Über Spätspasmophilie. *Mshr. Kinderheilk.* **40**, 89 (1928).
1276. Schlesinger: Über Störungen der Fettresorption und ihre Beziehung zur Ausscheidung von Kalk, Magnesia und Ammoniak. *Z. klin. Med.* **55** (1904).
1277. — I. Zur Kenntnis der gehäuften osteomalacieähnlichen Zustände in Wien. II. Zur Klinik der Hunger-Osteomalacie und ihre Beziehungen zur Tetanie. *Wien. klin. Wschr.* **1919 I**, 245 u. 336.
1278. — Erkrankungen des Nervensystems durch Nährschäden und Hunger. *Z. Neur.* **59**, 1 (1920).
1279. Schloß: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung anorganischer und „organischer“ Kalkphosphorpräparate auf den Stoffwechsel bei frischer und abheilender Rachitis. *Arch. Kinderheilk.* **63**, 359 (1914).
1280. — Zur Therapie der Rachitis. 2. Mitt. Die Wirkung von Phosphorlebertran, Calcium aceticum und organischen Kalkphosphaten auf den Stoffwechsel des natürlich ernährten rachitischen Kindes. 3. Mitt. Die Wirkung von organischen und anorganischen Kalkphosphorpräparaten auf den Stoffwechsel des natürlich ernährten rachitischen Kindes. *Jb. Kinderheilk.* **79**, 40 u. 194 (1914).
1281. — Zur Therapie der Rachitis. 8. (Schluß-)Mitteilung. *Jb. Kinderheilk.* **82**, 435 (1915).
1282. — Zur Therapie der Rachitis 8. (Schluß-)Mitteilung. *Forts. Jb. Kinderheilk.* **83**, 46 (1916).
1283. — Die Pathogenese und Ätiologie der Rachitis sowie die Grundlagen ihrer Therapie. *Erg. inn. Med.* **15**, 55 (1917).
1284. Schlutz-Morse: Some spectroscopic observations on cod liver oil. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 199 (1925).
1285. — -Ziegler: Some observations on the antirachitic factors in cod-liver oil. *Trans. amer. Pediatr. Soc.* **38**, 46 (1926).
1286. — — Some spectroscopic observations on cod liver oil. II. The absorption bands of cholesterol. *J. of biol. Chem.* **69**, 415 (1926).
1287. — — -Morse: The influence of irradiation upon oxidation products of cholesterol. *J. of biol. Chem.* **73**, 209 (1927).

1288. Schmidt, M. B.: Die Verkalkung. In Krehl-Marchand, *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Bd. 3, 2, S. 215. 1921.
1289. — Virchows pathologisch-anatomische Forschungen über die Erkrankungen des Knochensystems. *Virchows Arch.* **235**, 273 (1921).
1290. — Die Pathogenese der Rhachitis. *Arch. Sci. med.* **50**, 367 (1927).
1291. — Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. Jena: Gustav Fischer 1928.
1292. Schmitt, W.: Vitaminprobleme. I. Mitt. Ist die Rachitis eine gemischte (B + C) Avitaminose (Reyher)? *Z. Kinderheilk.* **40**, 601 (1925).
1293. — Vitaminprobleme. II. Mitt. *Z. Kinderheilk.* **42**, 205 (1926).
1294. Schmorl: Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. *Erg. inn. Med.* **4**, 403 (1909).
1295. — Über die Beziehungen der Ostitis fibrosa zur Osteomalacie und Rachitis. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 496.
1296. Schönberger: Über den Vitamingehalt des Knochenmarkes. *Z. Kinderheilk.* **42**, 306 (1926).
- 1296a. Schoenholz: Experimentelle Untersuchungen mit Vigantol an trächtigen Ratten. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1257.
1297. Schüller: Rachitis tarda und Tetanie. *Wien. med. Wschr.* **1909 II**, 2238.
1298. Schütte: Beobachtungen über den Nutzen des Berger Lebertrans. *Arch. med. Erfahrg* **79**, 80 (1824).
1299. Schultz: Neue Wege zur Aktivierung. *Z. milchwirtsch. Forschg* **4**, 37 (1927).
1300. — Untersuchungen über die Einwirkung ultravioletter Strahlen auf Milch. *Z. Fleisch-Milchhyg.* **37**, 131, 183 u. 220 (1927).
1301. — -Maurmann: Über experimentelle Rattenrachitis und ihre Beeinflussung durch ultraviolett bestrahltes fettgebundenes Sterin. I. Mitt. *Pathologie und Therapie, Röntgenologie und Chemie. Arch. Tierheilk.* **56**, 293 (1927).
1302. — Die D-Vitamin-Einheit (D. V. E.). *Z. Kinderheilk.* **47**, 449 (1929).
- 1302a. — Experimentelle Rachitis bei Ratten. V. Über chemische Versuchscontrollen. *Arch. Tierheilk.* **59**, 408 (1929).
1303. Schultzer: Studien über Phosphor- und Calciumstoffwechsel bei mangelhaften Kostformen. I. Mitt. Die Einwirkung ultravioletten Lichtes. II. Mitt. Die Einwirkung von Lebertran. III. Mitt. Veränderung des Phosphor- und Calciumgehaltes der Kost. *Biochem. Z.* **188**, 409, 427 u. 435 (1927).
1304. Schwechten: Zur Phosphorbehandlung der Rachitis. *Berl. klin. Wschr.* **1884 I**, 825.
1305. Scipiades, E.: Erster durch Thymusimplantation geheilter Fall von Osteomalacie. *Zbl. Gynäk.* **48**, 1885 (1924).
1306. Scott-Usher: Infantile tetany. Report of twenty one cases. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1904 (1926).
1307. Seel, H.: Über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Grundumsatz bei gesunden jungen Ratten. *Arch. f. exper. Path.* **127**, 212 (1928).
1308. — Über den Einfluß der Vitasterine A und D auf den respiratorischen Grundumsatz bei Ratten. *Arch. f. exper. Path.* **128**, 102 (1928).
1309. Selkirk-Greenebaum-Mitchell: Studies in rickets. III. Prevention by means of ultraviolet irradiation. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 2057 (1928).
1310. Selye: Über die blutgerinnungsbeschleunigende Wirkung des Vigantols. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1891.
1311. — Knochenveränderungen bei jungen vigantolbehandelten Tieren. *Med. Klin.* **1929 I**, Nr 4.
1312. Serebrijski-Vollmer-Zadeck: Antirachitische Aktivierung einer rachitogenen Nahrung durch Höhensonnenbestrahlung. *Z. Kinderheilk.* **40**, 716 (1926).
1313. Seyderhelm-Tammann: Bedeutung der Galle für die Blutmauserung. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 1177.
1314. Sharpe: The guanidine content of faeces in idiopathic tetany. *Biochemic. J.* **14**, 46 (1920).
1315. Shear and Kramer: Composition of bone III. Physicochemical mechanism. *J. of biol. Chem.* **79**, 125 u. 161 (1928).

1316. Sheard, Ch.: Ultraviolet radiations and its transmissions by various substances. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 1315 (1927).
1317. Sheard Ch. and G. M. Higgins: The effects of selective solar irradiation on the growth and development of chicks. *Amer. J. Physiol.* **85**, 290 (1928).
1318. Shelling, Kramer and Orent: Studies upon calcification in vitro III. Inorganic factors determining calcification. *J. of biol. Chem.* **77**, 157 (1928).
1319. — -Maslow: The effect of sodium citrate, acetate and lactate on the ultrafiltrability of serum calcium. *J. of biol. Chem.* **78**, 661 (1928).
1320. Sherman-Pappenheimer: A dietetic production of rickets in rats and its prevention by an inorganic salt. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **18**, 193 (1921).
1321. — — Experimental rickets in rats I. A diet producing rickets in white rats, and its prevention by the addition of an inorganic salt. *J. of exper. Med.* **34**, 189 (1921).
1322. Shipley - Park - Mc Collum - Simmonds-Parsons: Studies on experimental rickets II. The effect of cod liver oil administered to rats with experimental rickets. *J. of biol. Chem.* **45**, 342 (1921).
1323. — — — — Studies on experimental rickets V. The production of rickets by means of a diet faulty in only two respects. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **18**, 277 (1921).
1324. — — -Powers-Mc Collum-Simmonds: Studies on experimental rickets: The prevention of the development of rickets in rats by sunlight. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 43 (1921).
1325. — — -Mc Collum-Simmonds: Studies on experimental rickets III. A pathological condition bearing fundamental resemblances to rickets, of the human being resulting from diets low in phosphorus and fat-soluble A: The phosphate-ion in its prevention. *Bull. Hopkins Hops.* **32**, 160 (1921).
1326. — — — — Studies on experimental rickets VII. The relative effectiveness of cod liver oil as contrasted with butter fat for protecting the body against insufficient calcium in the presence of a normal phosphorus supply. *Amer. J. Hyg.* **1**, 512 (1921).
1327. — — — — Is there more than one kind of rickets? *Amer. J. Dis. Childr.* **23**, 91 (1922).
1328. — — — — -Mc Kinney: Studies on experimental rickets. XX. The effects of strontium administration on the histological structure of the growing bones. *Bull. Hopkins Hosp.* **33**, 216 (1922).
1329. — Mc Kinney, Mc Collum: Studies on experimental rickets XXIV. The effect of certain extracts of plant tissues on florid rickets. *J. of biol. Chem.* **59**, 165 (1924).
1330. — The healing of rickets bones in vitro. *Bull. Hopkins Hosp.* **35**, 304 (1924).
1331. — -Kramer-Howland: Calcification of rachitic bones in vitro. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 37 (1925).
1332. — — — Studies upon calcification in vitro. *Biochemic. J.* **20**, 379 (1926).
1333. — -Holt jr.: Effect of starvation on healing of rickets in rats. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 32 (1927).
1334. Shohl-Bennett-Weed: Rickets in rats VI. Effect of phosphate added to the diet of non-rachitic rats. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 669 (1928).
1335. — — — Rickets in rats. IV. The effect of varying the acid-base content of the diet. *J. of Biol. Chem.* **78**, 181 (1928).
1336. — Wakeman-Shorr: The effect of parathyroid extract on mineral metabolism in infantile tetany. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 392 (1928).
1337. — -Bing: Rickets in rats VIII Rickets and tetany. *Amer. J. Physiol.* **86**, 633 (1928).
1338. — -Bennett, Weed: Rickets in rats VII. Metabolism of calcium and phosphorus of rats fed upon non-ricketogenic diets. *J. of biol. Chem.* **79**, 257 (1928).
1339. — -Bing: Rickets in Rats IX. pH of the feces. *J. of biol. Chem.* **79**, 269 (1928).
1340. Siegert: Zur Frage der Rachitis bei Athyrosis congenita. *M Schr. Kinderheilk.* **29**, 627 (1925).
1341. Silberberg: Pathologie und Pathogenese der osteomalacischen Knochenkrankungen. *Erg. Path.* **II**, **20**, 306 (1923).
1342. Simon: Zur Frage der Spontanfrakturen bei den Hungerosteopathien der Adoleszenten. *Arch. f. Orthop.* **17**, 364 (1920).
1343. Simonnet-Tanret: Au sujet de la toxicité de l'ergosterole irradié. *Presse méd.* **1929 I**, 468.

1344. Sinelnikoff: Über den Einfluß von Liebigs Extrakt auf die experimentelle Tetanie. *Pflügers Arch.* **207**, 351 (1925).
1345. Sjollema: Studies in inorganic metabolism I. The influence of cod liver oil upon calcium and phosphorus metabolism. *J. of biol. Chem.* **57**, 255 (1923).
1346. Smakula: Zur Kenntnis des Absorptionsspektrums von Ergosterin in bestrahltem und unbestrahltem Zustande. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1928**, H. 1, 49.
1347. Smith: Water retention under low barometric pressure. *Amer. J. Physiol.* **87**, 200 (1928).
- 1347a. Snapper: Epithelkörperchentumor mit Hypercalcämie und Knochenveränderungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1929**.
1348. Soames: A preliminary note on the growth-promoting and anti-rachitic value of cod liver oil when injected intraperitoneally. *Biochemic. J.* **18**, 1449 (1924).
- 1348a. — und Leigh-Clare: The assay of the antirachitic vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 522 (1928).
1349. Sobel-Claman: Observations on the use of irradiated ergosterol in active rickets. *Arch. of Pediatr.* **46**, 1 (1929).
1350. Soltmann: Die funktionellen Nervenkrankheiten. In Gerhardts Handbuch. Tübingen 1880.
1351. Sonne-Rekling: Behandlung experimenteller Rattenrachitis mit monochromatischem ultraviolettem Licht. *Strahlenther.* **25**, 552 (1927).
1352. Sorour: Versuche über Einfluß von Nahrung, Licht und Bewegung auf Knochenentwicklung und endokrine Drüsen junger Ratten mit besonderer Berücksichtigung der Rachitis. *Beitr. path. Anat.* **71**, 467 (1923).
1353. Spadolini: Ricerche sulla patogenesi della tetania I. L'influenza della dieta sulla tetania die animali operati di estirpazione dei nervi mesenterici e di animali a regime avitaminico. *Arch. di Fisiol.* **22**, 417 u. 435 (1925).
1354. Spinka: Untersuchungen über den Einfluß ultravioletter Strahlen auf akzessorische Stoffe. *Biochem. Z.* **153**, 218, 231 u. 238 (1924).
1355. Stapleton, G.: Late rickets and Osteomalacie in Delhi. An analysis of seventy three cases. *Lancet* **208**, 1119 (1925).
1356. Starlinger: Über die Beeinflussung des Verlaufes einer schweren Osteomalacie durch bestrahltes Ergosterin. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1553.
1357. Steenbock-Nelson: Fat soluble vitamins XIII. Light in its relation to ophthalmia and growth. *J. of biol. Chem.* **56**, 355 (1923).
1358. — -Hart, Jones, Black: Fat soluble vitamins XIV. The inorganic phosphorus and calcium of the blood used as criteria in the demonstration of the existence of a specific antirachitic vitamin. *J. of biol. Chem.* **58**, 59 (1923).
1359. — -Jones, Hart: Fat soluble vitamins XVI. Stability of the antirachitic vitamin to saponification. *J. of biol. Chem.* **58**, 383 (1923).
1360. — -Black: Fat soluble vitamins XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *J. of biol. Chem.* **61**, 405 (1924).
1361. — -Nelson: Fat soluble vitamins XIX. The induction of calcifying properties in a rickets-producing ration by radiant energy. *J. of biol. Chem.* **62**, 209 (1924).
1362. — -Daniels: Irradiated foods and irradiated organic compounds. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1093 (1925).
1363. — -Black: Fat soluble vitamins XXIII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in fats and their unsaponifiable constituents by exposure to light. *J. of biol. Chem.* **64**, 263 (1925).
1364. — -Hart, Elvellyem, Kletzien: Dietary factors influencing calcium assimilation VI. The antirachitic properties of hays as related to climatic conditions with some observations of the effect of irradiation with ultraviolet light. *J. of biol. Chem.* **66**, 425 (1925).
1365. — — -Hoppert, Black: Fat soluble vitamins XXVI. The antirachitic property of milk and its increase by direct irradiation and by irradiation of the animal. *J. of biol. Chem.* **66**, 441 (1925).
1366. — — Riising, Hoppert: Variations in the antirachitic effect of ultra-violet irradiation. *J. of biol. Chem.* **74**, LXXIII (1927).

1367. Steinitz: Über chloroprive Tetanie bei Magenerkrankungen. *Z. klin. Med.* **107**, 560 (1928).
1368. Stepp: Über Vitamine und Avitaminosen. *Erg. inn. Med.* **23**, 66 (1923).
1369. — Über gleichzeitige experimentelle Erzeugung schwerer Xerophthalmie und Rachitis bei jungen Ratten. Ein einfaches Verfahren für Demonstrationszwecke. *Erg. Physiol.* **24**, 67 (1925).
1370. — Zur Frage der Bildung des antirachitischen Vitamins D im keimenden Samen. *Z. Biol.* **83**, 99 (1925).
1371. — Über die Wirksamkeit parenteraler Zufuhr der Vitamine A und D bei experimentellen Avitaminosen. *Z. Biol.* **83**, 102 (1925).
1372. — György: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927.
1373. Stern, R.: Über Quarzlampebestrahlung bei der Tetanie der Säuglinge. *Z. physik. Ther.* **28**, 59 (1924).
1374. Stern: Zur Therapie der parathyreopriven Tetanie mit Vigantol. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, Nr 31.
1375. Sternberg, M.: Hungerosteomalacie durch Vigantol geheilt. *Wien. klin. Wschr.* **1928 I**, Nr 19, 681.
1376. Steudel: Über die antirachitische Wirkung eines eiweißfreien Dotterextraktes (Heliocitin). *Klin. Wschr.* **1929 I**, 830.
1377. Stewart-Perceival: Studies on calcium metabolism I. The action of the parathyroid hormone on the calcium content of the serum and on the absorption and excretion of calcium. *Biochemic. J.* **21**, 301 (1927).
1378. Still: Common disorders and diseases of Childhood Ed. 3, p. 104—105. London 1915.
1379. Stoeltzner: Beiträge zur Pathologie des Knochenwachstums. Berlin 1901.
1380. — Pathologie und Therapie der Rachitis. Berlin 1904.
1381. — Rachitis. In Pfaundler-Schloßmann Handbuch der Kinderkrankheiten. 2. Aufl. Leipzig.
1382. — Zur Behandlung der Rachitis mit Lebertran. *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, 272.
1383. — Aktivierung des Ergosterins durch Phosphor. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk.* Budapest **1927**, 351.
1384. — Pseudorachitische Krankheitszustände. *Schriften Königsberg gel. Ges. Naturwiss.* **1927**, H. 4, 29.
1385. Stoltenberg: Studien über experimentelle Rachitis und Tetanie. *Habilschr.* Bergen 1928.
1386. Stransky-Wittenberg: Beiträge zur klinischen Hämatologie im Säuglingsalter. V. Rachitis und morphologisches Blutbild. Gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Beurteilung der Knochenmarksfunktion. *Z. Kinderheilk.* **41**, 585 (1926).
1387. Straub, H.: Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924).
1388. Strohmann: Zur Frage der Spontanfrakturen bei Osteomalacie und osteomalacie-ähnlichen Erkrankungen. *Fortschr. Röntgenstr.* **27**, 529 (1920/21).
1389. Strote: Klinische Erfahrungen mit dem bestrahlten Ergosterin Windaus. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 114.
1390. Süßmann: Experimentelle Studien mit Parathormone-Collip an weißen Mäusen. *Z. exper. Med.* **56**, 816 (1927).
1391. Sumi, Midzubo: Über das aus dem japanischen eßbaren Pilze „Cortinellus Shiitake“ isolierte Ergosterin. *Biochem. Z.* **204**, 397 (1929).
1392. Supplee-Dow: The antirachitic and calcifying properties of summer- and winter-produced dry milk, irradiated and non irradiated. *J. of biol. Chem.* **73**, 617 (1927).
1393. — Antirachitic properties of irradiated dry milk. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 364 (1927).
1394. Sure, B.: Dietary requirements for reproduction. VIII. Further studies of a skimmed milk powder reproduction-deficient diet. *J. of biol. Chem.* **74**, 37 (1927).
1395. Sutherland: Case of infantilism. *Proc. roy. Soc. Med., Sect. Dis. Childr.* **5**, 3 (1911).
1396. Swenson-Möllerström: Studien über ultraviolettbestrahlten Dorschlebertran. *Acta radiol. (Stockh.)* **8**, 164 (1927).
1397. Swingle-Rhinhold: The effect of ultra-violet radiation upon experimental tetany. *Amer. J. Physiol.* **75**, 59 (1925).

1398. Swingle-Rhinhold-Wenner: The prevention and cure of tetany by oral administration of strontium. *Amer. J. Physiol.* **75**, 378 (1926).
1399. — — -Stanley: The effect of CO₂ administration upon parathyroid tetany. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 165 (1927).
1400. — The relief of parathyroid tetany by injections of uranium nitrate. *Physiologic. Zool.* **1**, 496 (1928).
1401. Szenes: Über alimentär entstandene Spontanfrakturen und ihren Zusammenhang mit Rachitis tarda und Osteomalacie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **33**, 618 (1921).
1402. Takahashi: *J. chem. Soc. Jap.* **43**, 826 (1922).
1403. — -Kawakami: *J. chem. Soc. Jap.* **44**, 580 (1923).
1404. — -Nakamiya, Kawakami, Kitasato: On the physical and chemical properties of Biosterin (a name given to fat-soluble A) and on its physiological significance. *Scient. papers Inst. Physiol. Chem. Res. Tokyo* **3**, 81 (1925).
1405. — — Physiological significance of Biosterin (so-called vitamin „A“). *Jap. med. World* **5**, 2 (1925).
1406. Tammann: Über die Beeinflussung der parathyroiden Osteomalacie nach Gallenfistel durch das D-Vitamin. *Bruns' Beitr.* **142**, 83 (1927).
1407. Taylor: Observations upon the action of the parathyroid hormone. *Amer. J. Physiol.* **76**, 221 (1926).
1408. Telfer: The influence of free fatty acids in the intestinal contents on the excretion of calcium and phosphorus. *Biochemic. J.* **15**, 347 (1921).
1409. — Studies on calcium and phosphorus metabolism. Pt. I. The excretion of calcium and phosphorus. *Quart. J. Med.* **16**, 45 (1922).
1410. — Studies on calcium and phosphorus metabolism. Pt. II. The metabolism of calcium and phosphorus in rickets. *Quart. J. Med.* **16**, 63 (1922).
1411. — Studies in calcium and phosphorus metabolism. Pt. III. The absorption of calcium and phosphorus and their fixation in the skeleton. *Quart. J. Med.* **17**, 245 (1924).
1412. — The mineral content of human milk in normal and rachitic families. *Biochemic. J.* **18**, 809 (1924).
1413. — Studies in calcium and phosphorus metabolism. IV. The influence of free fatty acids in the intestine on the absorption and excretion of the mineral elements. V. Infantile rickets. The excretion and absorption of the mineral elements and the influence of fats in the diet on mineral absorption. *Quart. J. Med.* **20** (1 u. 7 1926).
1414. Tezner, O.: Beiträge zur Tetaniefrage. *M Schr. Kinderheilk.* **27**, 398 (1924).
1415. — Tetanie und Alkalose. *M Schr. Kinderheilk.* **28**, 97 (1924).
1416. — Zur Erklärung des Trousseau'schen Phänomens. *M Schr. Kinderheilk.* **29**, 20 (1924).
1417. — Zur Pathogenese verschiedener Tetanieformen. *M Schr. Kinderheilk.* **29**, 207 (1924).
1418. — Beobachtungen bei Tetanie. *M Schr. Kinderheilk.* **29**, 577 (1924).
1419. — Zur Erklärung der Trousseau'schen Phänomens. *M Schr. Kinderheilk.* **29**, 728 (1925).
1420. — Therapeutische Versuche mit Strontiumsalzen bei Säuglingstetanie nebst klinischem Bericht über 2 Fälle von Tetanie ohne Rachitis. *M Schr. Kinderheilk.* **35**, 37 (1927).
1421. Theiler: Der Phosphormangel bei Weidetieren und seine Folgen, Untersuchungen in Südafrika. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 903.
1422. Thiemich: Die funktionellen Krankheiten des Nervensystems. In Pfaundler-Schloßmanns, *Handbuch*. 2. Aufl. Leipzig 1910.
1423. Tiede-Reyher: Ultravioletbestrahlung von Milch. *Naturwiss.* **14**, 741 (1926).
1424. Tileston-Underhill: Tetany in the adult, with special reference to alkalosis and calcium metabolism. *Amer. J. med. Sci.* **165**, 625 (1923).
1425. Tisdall-Kramer-Howland: The concentration of sodium and potassium as compared with that of calcium and magnesium in the serum of patients with active infantile tetany. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **18**, 252 (1921).
1426. — The influence of the sodium ion in the production of tetany. *J. of biol. Chem.* **54**, 35 (1922).
1427. — The calcium and phosphorus concentration in the serum of infants with mild rickets or a condition simulating mild rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **24**, 382 (1922).
1428. — -Harris: Calcium and phosphorus metabolism in patients with fractures. *J. amer. Med. Assoc.* **79**, 884 (1922).

1429. Tisdall-Price: The effect of sunshine on the acidity of the intestinal tract of rachitic rats. *Bull. Hopkins Hosp.* **41**, 432 (1927).
1430. — -Brown: Seasonal variation of the antirachitic affect of sunshine I. II. Antirachitic effect of skyshine. Antirachitic value of the sun's rays through various special window glasses. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 721, 734, 737 u. 742 (1927).
1431. — — The relation of the altitude of the sun to its antirachitic effect. *Canad. med. Assoc. J.* **20**, 253 (1929).
1432. Tobler: Über Spätachitis. *Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Karlsruhe* **1911**.
1433. Toverud: The influence of diet on teeth and bones. *J. of biol. Chem.* **58**, 583 (1923).
1434. Trendelenburg-Goebel: Tetanie nach Entfernung der Epithelkörperchen und Calciummangel im Blute. *Arch. f. Path.* **89**, 171 (1921).
1435. Trousseau: Du rachitisme. *Gaz. Hôp.* **1848**, 147, 164, 185 u. 263; **1851**, 374.
1436. — Osteomalacie. *L'union med.* **4**, 537 (1850).
1437. — -Lasègue: Du rachitisme et de l'ostéomalacie comparés. *Arch. gén. Méd.* **19**, 257 (1849).
1438. Tso: The value of egg-yolk in supplementing diets deficient in calcium. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 410 (1924).
- 1438a. — The value of egg-yolk in supplementing diets deficient in calcium. *Amer. J. Physiol.* **77**, 192 (1926).
1439. Turpin: La tétanie infantile, Thèse de Paris **1925**.
1440. Ullrich: Biochemisches bei der experimentellen und spontanen Rachitis. *Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Budapest* **1927**, 362.
1441. — Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der rachitischen Ossifikationsstörung bei Mensch und Tier. I. Vergleichende Untersuchungen über das biochemische Verhalten von rachitischem Skeletmaterial bei Mensch und Tier. II. Untersuchungen zur Pathogenese und zur Ossifikationsstörung bei spontaner Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **47**, 105 u. 581 (1929).
1442. Ulmer: Zur Spasmophiliefrage. I. Spasmophilie und elektrische Nervenübererregbarkeit. *Z. Kinderheilk.* **39**, 132 (1925).
1443. — Zur Frage der Rachitisbehandlung. *Arch. Kinderheilk.* **79**, 275 (1926).
1444. — -Hillenberg-Schimmelpfeng: Untersuchungen über den Kalk- und Phosphorgehalt des Bluteserums bei Säuglingen. I. *Mitt. Arch. Kinderheilk.* **82**, 179 (1927)
1445. — — Untersuchungen über den Kalk- und Phosphorgehalt des Bluteserums bei Säuglingen. II. *Mitt. Arch. Kinderheilk.* **83**, 106 (1928).
1446. Underhill-Nellans: The influence of thyroparathyroidectomy upon blood sugar content and alkali reserve. *J. of biol. Chem.* **48**, 557 (1921).
1447. — -Tileston-Bogert: Metabolism studies in tetany. *J. metabol. Res.* **1**, 723 (1922).
1448. — -Groß and Cohen: Studies in inorganic metabolism. III. The significance of phosphates in the production of tetany. *J. metabol. Res.* **3**, 679 (1923).
1449. Urechia-Popoviciu: Quelques recherches sur la biochimie de la tétanie expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1012 (1927).
1450. — — L'ergostérine irradiée dans la tetanie expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 405 (1927).
1451. Variot: A propos de la carence solaire dans la pathogénie du rachitisme. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **41**, 909 (1925).
1452. — -Nazarie: Remarques sur les modalités de la nutrition générale dans le rachitisme infantile. Rapports du processus rachitique avec le développement du poids et de taille dans le premier âge. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **41**, 1433 (1925).
1453. Vassale-Generali: Sur les effets de l'extirpation des glandes parathyroides. *Arch. di Biol.* **25**, 459 (1896).
1454. — — Sur les effets de l'extirpation des glandes parathyroides. *Arch. di Biol.* **26**, 61 (1896).
1455. Vierordt: Rachitis und Osteomalacie. In Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Bd. 7. II. 1903.
1456. Virchow: Das normale Knochenwachstum und die rachitische Störung desselben. *Virchows Arch.* **5**, 490 (1853).
1457. — Kalk-Metastasen. *Virchows Arch.* **8**, 103 (1855).

1458. Voegtlin - Mc Callum: On the influence of various salts upon tetany following parathyroidectomy. *J. of Pharmacol.* **2**, 421 (1910/11).
1459. Völckers-Blum: Beobachtungen über die Heilwirkung bestrahlten Ergosterins bei kindlicher Rachitis. *Med. Klin.* **23**, 1409 (1927).
1460. Völtz-Kirsch-Falkenheim: a) Quarzlampebestrahlung von Kühen und antirachitische Wirksamkeit ihrer Milch. b) Experimentelle Untersuchungen. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2072.
1461. — — — Der Einfluß der Bestrahlung von Kühen mit der künstlichen Höhensonne und mit Sonnenlicht auf die Sekretion von antirachitisch wirkender Milch. *Landw. Jb.* **65**, 375 (1927).
1462. — — Der Nachweis des antirachitischen Faktors bei im Dunkeln und hinter Fensterglas gewachsenen Gräsern. *Biochem. Z.* **186**, 255 (1927).
1463. Vogt: Über die Bedeutung der Vitamine für die erste Lebenszeit. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1941.
1464. — Erfahrungen mit der Anreicherung der Nahrung an Vitaminen durch Zufuhr von Vigantol während der ersten Lebenszeit. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 721.
1465. — Vitamine und Fortpflanzung. *Med. Klin.* **1928 I**, Nr 8/10.
1466. Vollmer-Serebrijski: Beobachtungen bei Spasmophilie. *Z. Kinderheilk.* **39**, 655 (1925).
1467. — Ist die Höhensonnenwirkung bei Rachitis von gleichzeitiger Vitaminszufuhr abhängig? *Z. Kinderheilk.* **40**, 655 (1926).
1468. — Serebrijski: Zur Stoffwechselfathologie des Pylorospasmus. *Z. Kinderheilk.* **41**, 209 (1926).
1469. — — Photoaktivitätsstudien. V. Die Beziehungen zwischen photographischer und antirachitischer Wirksamkeit. *Biochem. Z.* **176**, 84 (1926).
1470. — Beziehungen zwischen photographischer und antirachitischer Wirkung. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 17.
1471. — Zur Cholesterintherapie der Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **44**, 87 (1927).
1472. — Beitrag zur Ergosterinbehandlung der Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1634.
1473. — Experimentelle und klinische Untersuchungen mit bestrahltem Ergosterin. *Z. Kinderheilk.* **45**, 265 (1928).
1474. — Möglichkeiten einer umfassenden Rachitisprophylaxe. *Gesdh.fürs. Kindesalt.* **3**, 192 (1928).
1475. Wacker-Beck: Über Cholesterin und über den Cholesterinstoffwechsel beim Säugling. *Berl. klin. Wschr.* **1921 I**, 453.
1476. — — Untersuchungen über den Cholesteringehalt von Frauen- und Kuhmilch. *Z. Kinderheilk.* **27**, 288 (1921).
1477. Wagner-Wimberger: Clinical observations upon the value of oxidised cod-liver oil in the therapy of rickets. *Lancet* **207**, 55 (1924).
1478. — — Über den Einfluß von Lebertranverfütterung an Milchkühe auf den Vitamin Gehalt der Milch. Eine klinisch-experimentelle Studie. *Z. Kinderheilk.* **40**, 295 (1925).
1479. Wagner, R.: Ostelinbehandlung bei Rachitis und Xerophthalmie. *Mitt. Ges. inn. Med. Wien* **1926**, 106.
1480. Walkhoff, O.: Die Vitamine in ihrer Bedeutung für die Entwicklung, Struktur und Widerstandsfähigkeit der Zähne gegen Erkrankungen. Berlin 1929.
1481. Waltner: Insulin und galvanische Erregbarkeit. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 168.
1482. — Beiträge zum Rachitis-Tetanieproblem. *Mschr. Kinderheilk.* **31**, 129 (1925).
1483. — Über die Wirkung großer Mengen Eisens. I. Mitt. Über die Wirkung des Eisens auf die Knochenentwicklung. *Biochem. Z.* **188**, 381 (1927).
1484. — Über die Funktion der Nebenschilddrüse. *Mschr. Kinderheilk.* **40**, 317 (1928).
1485. Wampler: Osteomalacia in China. *China med. J.* **38**, 349 (1924).
1486. Warburg, E. J.: Bemerkungen über die Berechnung der Konzentration der im Plasma löslichen Calciumionen. *Biochem. Z.* **178**, 208 (1926).
1487. Warkany, J.: Die phosphatämische Kurve des normalen und des rachitischen Organismus I. *Z. Kinderheilk.* **46**, 1 (1928).
1488. — Die phosphatämische Kurve des normalen und des rachitischen Organismus II. *Z. Kinderheilk.* **46**, 716 (1928).

1489. Watanabe: Studies in the metabolic changes induced by the administration of guanidine bases. V. The change of phosphate and calcium content in serum in guanidine tetany and the relation between the calcium content and sugar in the blood. *J. of biol. Chem.* **36**, 531 (1918).
1490. Watt: The development of bone a) The process of development in bones of different types; b) normal physiologic calcification of the matrix in cartilage and in bone; c) the problem of the manner of deposition of calcium salts. *Arch. Surg.* **17**, 1017 (1928).
1491. Webster, Th. A. and L. Hill: The supposed influence of irradiated air on growth. *Biochemic. J.* **18**, 340 (1924).
1492. — — The causation and prevention of rickets. *Brit. med. J.* **3360**, 956 (1925).
1493. — and R. B. Bourdillon: Notes on the irradiation of ergosterol. *Biochemic. J.* **22**, 1223 (1928).
1494. — — Activation of Ergosterol at -180°C . *Nature (Lond.)* **121**, 502 (1928).
1495. Weech-Smith: The anatomic basis for interpreting roentgenograms in rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 117 (1923).
1496. — The influence of the administration of cod-liver oil to the mother on the development of rickets in the infant. *Bull. Hopkins Hosp.* **40**, 244 (1927).
1497. Weese: Über die Beeinflussung der Rattenrachitis durch gelben Phosphor. *Arch. f. exper. Path.* **135**, 111 (1928).
1498. Wegner: Über das normale und pathologische Wachstum der Röhrenknochen. *Arch. f. path. Anat.* **61**, 44 (1874).
1499. Weidenreich: Domestikation und Kultur in ihrer Wirkung auf Schädelform und Körpergestalt. *Z. Konst.lehre* **11**, 1 (1925).
1500. Wejdling: The predominance of diatoms in the origin of cod liver oil. A contribution to the question of the formation of „vitamin D“. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7**, Suppl., 259 (1928).
1501. — Some aspects of the problem of spasmophilia. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7**, Suppl., 295 (1928).
1502. — The predominance of diatoms in the origin of cod liver oil. A contribution to the question of the formation of the „vitamin D“. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **26**, 324 (1928).
1503. Wells, H. G.: Calcification and ossification. *Arch. int. Med.* **7**, 721 (1911).
1504. — *Chemical Pathology* Ed. 3. Philadelphia and London: W. B. Saunders and Co. 1918.
1505. Wenkebach: Über die Spontanfraktur der Tibia bei Adoleszenten. *Wien. klin. Wschr.* **1919 II**, 739.
1506. Wenner: The prevention and cure of tetany by oral administration of magnesium lactate. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 432 (1926).
1507. — The prevention of tetany by the oral administration of ammonium chloride. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 210 (1926).
1508. — Muntwyler: Hydrogen ion concentration and carbon dioxide content of blood of parathyroidectomized dogs. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 480 (1927).
1509. — The prevention of tetany by oral administration of magnesium lactate. *Amer. J. Physiol.* **81**, 392 (1927).
1510. Wenzel: Über sclerotische Organveränderungen insonderheit der Arterien. II. Über experimentelle Gefäßveränderungen beim Kaninchen durch bestrahltes Ergosterin. *Arch. f. exper. Path.* **137**, 215 (1928).
1511. Wernstedt: Näheres über die krampferregende Wirkung der Kuhmilchmolke auf spasmophile Kinder. *Z. Kinderheilk.* **19**, 71 (1919).
1512. — Beiträge zur Kenntnis der spasmophilen Diathese. *Acta paediatr. (Stockh.)* **1**, 133 u. 257 (1921).
1513. — Contribution à la pathogénèse de la spasmophilie. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **16**, 253 (1926).
1514. — Spasmophilia in infants. Pylorospasm. Osteogenesis imperfecta. Epidemic poliomyelitis. *Internat. Clin.* **4**, 75 (1927).
1515. — Zur Frage der Ernährung spasmophiler Säuglinge. *Jb. Kinderheilk.* **115**, 307 (1927).

- 1515a. Wesselow, de: On the phosphorus and calcium of the blood in renal disease. *Quart. J. Med.* **16**, 341 (1923).
1516. Westhues: Klinisches zur genuinen und parathyreopriven Tetanie, Beziehungen zu verwandten Krankheitsbildern, Differentialdiagnose, Therapie. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 673.
1517. Wiedow: Zur Ergosterinfrage. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1501.
1518. Wieland: Die Frage der angeborenen und der hereditären Rachitis. *Erg. inn. Med.* **6**, 64 (1910).
1519. — Spezielle Pathologie des Bewegungsapparates (Stützapparates) im Kindesalter. In Brüning-Schwalbes Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kindes. Bd. 2, I. Wiesbaden 1913.
1520. — Rachitis tarda. *Erg. inn. Med.* **13**, 616 (1914).
1521. — Aus der Bestrahlungstherapie der Rachitis. *Msehr. Kinderheilk.* **34**, 237 (1926).
1522. — Die Rachitis und ihre moderne Behandlung. *Fortschr. Med.* **45**, 37 (1927).
1523. — Direkte und indirekte Lichttherapie der Rachitis. Die rachitische Anämie. *Schweiz. med. Wschr.* **1927 I**, 169.
1524. Wilder: The tetany of fasting in experimental rickets. *J. of biol. Chem.* **81**, 65 (1929).
1525. Wilkes-Follett-Marples: The treatment of rickets with irradiated ergosterol. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 483 (1929).
1526. Wilkins-Kramer: Infantile rickets. Treatment by intramuscular injection of a cod-liver concentrate. *Bull. Hopkins Hosp.* **40**, 52 (1927).
1527. Williams, C. T.: The infrequency of severe rickets in New Orleans and vicinity. An attempt to correlate some of the responsible factors. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 590 (1928).
1528. Willimott, St. G. and Fr. Wokes: Vitamins A and D of spinach. *Biochemic. J.* **21**, 887 (1927).
1529. — The vitamins of orange juice. *Biochemic. J.* **22**, 67 (1928).
1530. Wilson-Thornton-Stearns-Janney jr.: The effect of acid administration on parathyroid tetany. *J. of biol. Chem.* **21**, 169 (1915).
1531. — -Stearns-Janney jr.: The excretion of acids and ammonia after parathyroidectomy. *J. of biol. Chem.* **23**, 123 (1915).
1532. — — -Thurlow: The acid-base equilibria in the blood after parathyroidectomy. *J. of biol. Chem.* **23**, 89 (1915).
1533. Wilson, S. J. and Seldowitz: Clinical observations on craniotabes and rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **29**, 603 (1925).
1534. Wilson, Marg.: The prevention of rickets. The influence of the routine administration of cod-liver oil in the prevention of rickets in infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 603 (1926).
1535. Wimberger: Röntgenometrische Wachstumsstudien am gesunden und rachitischen Säugling. *Z. Kinderheilk.* **35**, 182 (1923).
1536. — Mechanotherapie der Säuglingsrachitis. *Z. Kinderheilk.* **49**, 119 (1925).
1537. — Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **28**, 264 (1925).
1538. Windaus-Hess: Sterine und antirachitisches Vitamin. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1926**, 175.
1539. — -Holtz: Die experimentelle Rattenrachitis und ihre Beziehung zum Ergosterin. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1927**, H. 2.
1540. — -Borgeaud-Brunken: Über die photochemische Oxydation und Dehydrierung des Ergosterins. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1927**.
1541. — Brunken: Über die photochemische Oxydation des Ergosterins. *Liebigs Ann.* **460**, 225 (1928).
1542. — -Borgeaud: Über die photochemische Dehydrierung des Ergosterins. *Liebigs Ann.* **460**, 235 (1928).
1543. — -Linsert: Über die Ultraviolettbestrahlung des Dehydroergosterins. *Liebigs Ann.* **465**, 148 (1928).
1544. — -Rygh: Über die Ester des Ergosterins und ihr Verhalten bei der Ultraviolettbestrahlung. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1928**, 202.

1545. Windaus-Westphal, v. Werder und Rygh: Einige Beobachtungen über die Ultraviolettbestrahlung des Ergosterins. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1929**, 45.
1546. Winkler, F.: Über die Strahlungstherapie der Rachitis. *M Schr. Kinderheilk.* **15**, 520 (1918).
1547. Winterstein: Neue Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. *Biochem. Z.* **70**, 45 (1915).
1548. — Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation im Lichte neuerer Untersuchungen. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 241.
1549. Wiskott: Zur Vigantolbehandlung der Rachitis. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1445.
1550. Wolf, B.: Spasmophile Krämpfe im ersten Quartal der Säuglingszeit. *Arch. Kinderheilk.* **66**, 385 (1918).
1551. — Zum Alterstermin der manifesten Tetanie. *Arch. Kinderheilk.* **68**, 141 (1920).
1552. Wolff, S.: Seltene Beobachtungen aus der Praxis. *Jb. Kinderheilk.* **108**, 55 (1925).
1553. Wolf, J.: Zur Ätiologie der Kyphosis adolescentium. *Z. orthop. Chir.* **48**, 138 (1927).
1554. Woringer: Hypocalcémie et spasmophilie. *Arch. Méd. Enf.* **26**, 713 (1923).
1555. — Carence solaire et infection. *Rev. franç. Pédiatr.* **2**, 161 (1926).
1556. Wurzinger: Erfahrungen mit Vigantol bei Behandlung der Rachitis. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1859.
1557. Wyman-Weymüller: The organization of a special clinic for the treatment of rickets with the mercury vapor quartz lamp in an out patient department. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 1479 (1924).
1558. — Holmes-Smith-Stockbarger-Pigott: A comparison of the antirachitic potency of irradiated cod-liver oils. *Boston. med. J.* **195**, 525 (1926).
- 1558a. Wyman, E. T.: The prevention and treatment of rickets. *Boston. med. J.* **197**, 373 (1927).
1559. Wyman-Holmes-Smith-Stockbarger-Pigott: The value of different types of glass for transmitting ultraviolet light. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 473 (1929).
1560. Yanase: Über Epithelkörperchenbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit der Kinder. *Jb. Kinderheilk.* **67**, Erg.-H., 57 (1908).
1561. Yoder, Lester: Effect of antirachitic vitamin on the phosphorus, calcium and pH in the intestinal tract. *J. of biol. Chem.* **74**, 321 (1927).
1562. Zehnter-Foncine: L'acidité urinaire dans la tétanie du nourrisson. *Critique de la théorie de l'alcalose.* *Arch. Méd. Enf.* **27**, 11 (1924).
1563. Zilva-Wells: Changes in the teeth of the guinea-pig, produced by a scorbutic diet. *Proc. roy. Soc. Med. Lond., Ser. B.* **90**, 505 (1919).
1564. — *Biochemic. J.* **13**, 164 (1919). *Zit. nach Zilva* (1565).
1565. — The action of ozone on the fat-soluble factor in fats. *Prelim. note. Biochemic. J.* **14**, 740 (1920).
1566. — Miura: A note on the relative activity of the fat-soluble accessory factor in cod-liver oil and butter. *Lancet* **200**, 323 (1921).
1567. Zimmermann: Über die Durchlässigkeit verschiedener Glassorten für ultraviolette Strahlen. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2384.
- 1567a. Zondek-Petow-Siebert: Zur Frage der Funktionsstörung der Niere. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 2172.
1568. Zucker-Pappenheimer-Barnett: Observations on cod-liver oil and rickets. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 167 (1922).
1569. — Gutman: The distribution of inorganic phosphate of the blood between plasma and cells. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 169 (1922).
1570. — Further observations on the chemistry of cod-liver oil. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 136 (1922).
1571. — Barnett: Observations on the distribution of anti-rachitic substances. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 375 (1923).
1572. — Matzner: On the pharmacological action of the anti-rachitic active principle of cod-liver oil. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 186 (1924).
1573. Zybelle: Die Einwirkung alimentärer und pharmakodynamischer Faktoren auf den Verlauf der Spasmophilie. *Jb. Kinderheilk.* **67**, Erg.-H., 57 (1908).

Einleitung.

Die Rachitisforschung blickt in diesem Jahre auf ein Dezennium zurück, das mit seiner reichen Ernte an praktischen und therapeutischen Erkenntnissen für alle Zeiten den Höhepunkt in der Entwicklung der Rachitislehre bedeuten dürfte. Wir brauchen nur an die um 1919 erfolgte Einführung der Strahlentherapie [Huldschinsky (739)], sowie an die von Mellanby (995, 995a) ebenfalls etwa 1919 begonnene reichhaltige „Vitaminforschung“ und an den vorläufigen Schlußstein, an die Entdeckung des Ergosterins als der Muttersubstanz des spezifischen „Rachitisschutzstoffes“ zu erinnern. Wenn wir auch von dem endgültigen Ziel, der Lösung des Rachitisträtsels in seiner Gesamtheit, besonders aber in pathogenetischer Hinsicht immer noch weit entfernt sind, so ist heute zumindest die praktische Seite des Problems, die Behandlung und Verhütung der Rachitis und verwandter Zustände als eine völlig und vermutlich endgültig geglückte anzusehen. Aber auch in mehr theoretischer Hinsicht hat die in den letzten 10 Jahren geleistete planmäßige Kleinarbeit die Rachitislehre weitgehend gefördert, und die Ansätze zu weiterer verheißungsvoller Forschung gelegt.

An dieser neuen fruchtbaren Entwicklungsphase waren die verschiedenen Arbeitsrichtungen der Medizin beteiligt. Rein klinische Beobachtungen, die Röntgendiagnose, Laboratoriumsbefunde, die Erforschung des intermediären Stoffwechsels, ergänzt durch bilanzstoffwechselchemische Untersuchungen, die Einführung der Tierversuche mit ihren wechselbaren, übersichtlichen Bedingungen, sowie die kritische Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen Grundlagen haben in erfolgreicher Synthese zu diesem Aufschwung geführt. Allerdings verdanken wir den experimentell-chemischen Arbeiten die wichtigsten Aufschlüsse und die reichsten Früchte. Die von Schmorl bereits 1909 (1294) geäußerte Meinung hat sich bewahrheitet: „Fragen wir, auf welchem Wege wir hoffen dürfen, weitere Aufklärung über das Wesen und die Ursache der Rachitis zu erhalten, so glaube ich, daß uns hier morphologische Forschungen kaum weiter bringen werden. Fortschritte dürfen wir nur von chemischen und experimentellen Untersuchungen an Tieren erwarten.“

Beschleunigte Arbeitsweise, oft beinahe in dramatischer Zuspitzung kennzeichnet die neue Rachitisforschung. Die in früheren Epochen geleistete Vorarbeit wurde vielfach kaum mehr beachtet, zu großem Teile, meist wohl infolge Unkenntnis sogar wiederholt, so daß die Forschung des letzten Dezenniums außer zahlreichen neuen Befunden auch alte Fragestellungen, wenn auch gelegentlich in neuem Gewand, in großer Anzahl gebracht hat. Dementsprechend spiegelt sich in ihr ein Bild wieder, das die Gesamtheit der mit der Rachitis in näherer oder weiterer Beziehung stehenden Probleme umfaßt, und nicht nur einem Teilgebiet der Rachitislehre entspricht.

Solche Teilgebiete sind bereits früher wiederholt im Rahmen dieser „Ergebnisse“ zur Darstellung gelangt. So haben Schmorl (1294), Wieland (1518, 1520), auch Lehnerdt (900) mehr die pathologisch-anatomische, später Orgler (1074), Schloß (1283) die bilanzstoffwechselchemische Seite des Problemkomplexes hervorgehoben. In der zuletzt erschienenen Zusammenfassung versuchte Klotz (835) bereits auch der neueren Betrachtungsweise gerecht zu werden. Sie fiel jedoch in eine Zeit, in der die jüngste Etappe der Rachitis-

forschung noch zu sehr in ihren Anfängen gesteckt hat und die wichtigsten, erst seither gewonnenen Ergebnisse gar nicht berücksichtigt werden konnten. Wenn wir uns noch vor Augen halten, daß die Forschung der letzten Jahre sich nicht allein auf die Rachitis beschränkt, sondern auch die rachitisverwandten Störungen, wie Osteomalacie, besondere Formen der Osteoporose, weiterhin auch die Beziehungen der Rachitis und verwandter Zustände zur Tetanie, mithin einen Problemenkreis umfaßt, der sein rein pädiatrisches Gebiet weit überschritten hat, so kann eine Neubearbeitung des Gegenstandes in den „Ergebnissen“ durchaus als erwünscht bezeichnet werden. In den vergangenen Jahren hat Verfasser bereits an verschiedenen Stellen (525, 533, 538, 546), zuletzt vor etwa 2 $\frac{1}{2}$ Jahren im gemeinsam mit Stepp herausgegebenen „Vitaminbuch“ (550) über den gleichen Gegenstand berichtet. Der Aufforderung der Herausgeber, eine kritische Zusammenfassung auch für die „Ergebnisse“ bereit zu stellen, glaubte Verfasser, sich trotzdem nicht entziehen zu dürfen. Es dünkte ihm reizvoll, auch die Ergebnisse der vergangenen 2 $\frac{1}{2}$ Jahre zu berücksichtigen und in erster Linie zu den immer noch ungelöst gebliebenen Problemen, die man, in der Begeisterung über die erreichten Erfolge hauptsächlich praktischer Art, leicht außer acht läßt, kritisch Stellung zu nehmen. So sollen in der folgenden Übersicht außer den positiven Ergebnissen auch die noch vorhandenen Lücken klar herausgearbeitet werden.

Fragen der Begriffsbestimmung.

a) Rachitis.

Schon bei der Begriffsbestimmung stößt man auf fast unüberwindbare ungelöste Schwierigkeiten. Die noch von Heubner (674) eingeführte von uns früher angewandte Fassung: Die Rachitis ist eine allgemeine Stoffwechselstörung mit besonderem Hervortreten pathologischer Knochenveränderungen, ist zu wenig genau; um für praktische Zwecke voll genügen zu können. Ihre Ergänzung kann auf verschiedene Weise erfolgen, je nachdem man sich nach pathologischen, klinischen, therapeutisch-pharmakologischen, ätiologischen Gesichtspunkten richtet.

Unzweifelhaft am besten gesichert dürfte die pathologisch-anatomische, d. h. morphologische Betrachtungsweise sein. Wir müssen uns nur z. B. an die von Schmorl, Stöltzner (1379, 1380, 1384) u. a. angegebene Definition halten: Die Rachitis besteht letzten Endes in einer vermehrten Bildung von osteoidem Gewebe, das kalkfrei bleibt. Besonders charakteristische Veränderungen dieser Art treten an den Wachstumszonen der Knochen, d. h. im Gebiet der endochondralen Ossifikation in Erscheinung. Nach dieser Anschauung gehören sowohl osteoporotische wie durchgreifende, mit Steigerung der Osteoklasie und mit fibröser Umwandlung einhergehende Markveränderungen nicht zur Rachitis. Andererseits bietet diese auch in anatomisch-histologischer Hinsicht etwas schematisierende Auffassung die Möglichkeit, die Spätrachitis und die Osteomalacie nur als altersbedingte Variationen der Rachitis aufzufassen. Die Osteomalacie ist die Rachitis des ausgewachsenen Skelets. Dieser unitaristische Standpunkt, der in der Rachitis, Spätrachitis, Osteomalacie eine nosologische Einheit erblickt, wird heute ganz allgemein auch von

den Pathologen geteilt [Looser (925), Pommer (1132), Schmorl (1294), v. Recklinghausen (1165), M. B. Schmidt (1289, 1290) u. a.]. Der alte Streit zwischen dem Dualisten Virchow (1456, 1457) und dem Unitaristen Trousseau (1435, 1436) hat, selbst vom Standpunkt der Anatomie, mit dem Sieg des Klinikers über den Anatomen geendet. Christeller (220) bezeichnet die Rachitis und die Osteomalacie als die achalikotischen Malacien und trennt sie scharf von den ebenfalls mit Erweichung, jedoch gleichzeitig mit fibrösen Markumwandlungen einhergehenden sog. metaplastischen Malacien mit ihrem Hauptvertreter der Ostitis fibrosa ab. Ein noch deutlicherer Trennungsstrich wird zwischen den 2 Hauptgruppen der Malacien und den rein rarefizierenden progressiven Knochenatrophien, den Osteoporosen gezogen.

Bei dieser Einstellung wären die Rachitis und Osteomalacie pathologisch-anatomisch scharf umrissen und gut charakterisierbar. Allein es soll nicht verschwiegen werden, daß — soweit Verfasser als Nichtanatom die Sachlage überblicken kann — eine völlige Einmütigkeit in der Annahme der obigen Begriffsbestimmung selbst bei den Anatomen nicht besteht. So bestreiten v. Recklinghausen (1165), besonders Lang (876, 877) u. a. die völlige Selbständigkeit der Ostitis fibrosa. Nach Lang soll sogar die Ostitis fibrosa stets mit Osteomalacie oder Spätrachitis kombiniert zur Beobachtung gelangen, eine Ansicht, die von Schmorl (1295) noch in der letzten Zeit energisch bestritten wird. Allerdings gibt auch Schmorl zu — und verwischt damit die scharfen Grenzen der früheren Trennung —, daß nicht selten Kombinationen von Ostitis fibrosa mit Rachitis und Osteomalacie vorkommen können.

Auch Rarefikation, Abbau des Knochengewebes, d. h. Reaktionen, die sinngemäß mehr der Osteoporose eigen sein müßten, werden heute von einem Kenner der Rachitispathologie wie M. B. Schmidt (1289, 1290), als bei den rachitischen Malacien gesetzmäßig wiederkehrende Befunde anerkannt. Die Onkose und Thyrypsis von Recklinghausen — früher von den meisten Pathologen scharf bekämpft —, gehören nach dem letztgenannten Autor ebenfalls zum histologischen Bild der Rachitis. Eine völlig zutreffende Begriffsbestimmung könnte aber dann die frühere Fassung für die Rachitis, Osteomalacie auch von pathologisch-anatomischem Gesichtspunkte aus nicht abgeben.

Indessen sprechen auch rein medizinisch-klinische Erwägungen dagegen, die Rachitis und verwandte Zustände pathologisch-anatomisch ausreichend und sämtliche Möglichkeiten umfassend definieren zu können. So ist es bekannt, daß klinisch voneinander nicht zu trennende, auch ätiologisch und bezüglich ihrer therapeutischen Beeinflußbarkeit zusammengehörige Osteopathien, pathologisch-anatomisch verschieden zu werten sind. Man kann diesen Einwand in erweiterter Form folgendermaßen formulieren: Der gleiche äußere und innere Reiz kann verschiedene anatomische Veränderungen, und umgekehrt, nicht zusammengehörige ätiologisch-pathogenetische Bedingungen können den gleichen pathologisch-anatomischen Reizeffekt hervorbringen. Bei Greisen, oder unter schlechten Ernährungsbedingungen auch bei Kindern oder Jugendlichen bewirkt der gleiche Reizkomplex eine reine Knochenatrophie, Osteoporose, bei gut entwickelten, rasch wachsenden Säuglingen Rachitis, in der Pubertät Spätrachitis, und bei Erwachsenen Osteomalacie. Die Kombination von Osteoporose mit Rachitis kennzeichnet dementsprechend die bei Unterernährung, wie bei der Verdauungsinsuffizienz (Coeliakie) vorkommenden, oder in den Blockadejahren

bei Erwachsenen in Österreich, Deutschland epidemisch aufgetretenen Osteopathien. Eine klinische Abtrennung dieser Formen von der Rachitis bzw. von der Osteomalacie ist in den meisten Fällen nicht möglich. Man gewinnt den Eindruck, daß hier das äußere Bild durch die Unterernährung und als deren im Knochensystem zur Frage stehendes Zeichen, durch die Knochenatrophie bestimmt ist. Gar nicht so selten müssen jedoch auch sogar pathologisch-anatomisch die Knochenstörungen bei der Verdauungsinsuffizienz zu echter Rachitis [Lehmann (898), Parsons (1097)] und die Hungerosteopathien zur echten Osteomalacie [Partsch, unter Schmorl (1099)] gerechnet werden. Bei der sog. renalen Rachitis, dieser besonderen Rachitisform, können anatomisch echt rachitische und in anderen Fällen wiederum nur pseudorachitische Knochenveränderungen bei klinisch-röntgenologisch gleichem, oder zumindest nicht differenzierbarem Bild vorkommen [Parsons (1096)]. Bei Tieren, wie bei Affen, in Gefangenschaft gehaltenen Wildtieren, tritt unter den gleichen ätiologischen Bedingungen, die bei Menschen zur Entstehung der Rachitis führen, eine reine Ostitis fibrosa auf [Christeller (220)]. Wäre es nicht verfehlt, hier in den pathologisch-anatomischen Unterschieden wesentliche Trennungsmerkmale erblicken zu wollen? W. Müller erzeugte (1035—1037) nach Resektion eines großen Stückes aus der Diaphyse des Radius bei jungen Tieren in der Ulna, die nach dem Eingriff die ganze Stützfunktion übernehmen mußte, typisch rachitische Veränderungen. Ist es erlaubt, diese rachitische Knochenstörung als echt zu bezeichnen? Und zum Schluß noch ein Beispiel: Die experimentelle Rattenrachitis soll nach dem einmütigen Urteil der Kenner [M. B. Schmidt (1290), Aschoff, vgl. (305), Lang (875), Park-Shipley (1322, 1326 u. a.)] der spontanen kindlichen Rachitis anatomisch-histologisch fast in allen Einzelheiten entsprechen. In ätiologischer, und nach den neuesten Ermittlungen Ullrichs (1441) auch in pathogenetischer Hinsicht bestehen jedoch zwischen beiden Rachitisarten nicht zu vernachlässigende Differenzen, die gegen eine, vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus vielleicht sogar erlaubte Gleichstellung sprechen.

Auch die selbständige klinische Betrachtungsweise vermag keine brauchbare Begriffsbestimmung für die rachitische Osteopathie zu liefern. Die klinische Beschreibung der Knochenstörung als eines mit Deformitäten einhergehenden Erweichungsprozesses würde sich als ebenso unzulänglich erweisen, wie die entsprechende, von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten geleitete Definition. Man braucht nur an die schlagenden Beispiele des sicher nicht rachitischen angeborenen Weichschädels und an die sich oft auch ohne begleitende Rachitis einstellenden Verkrümmungen (z. B. Kyphoskoliose) der Jugendlichen, oder an die Restzustände, wie Genua valga, Brustkorbdeformitäten usw., mit der Frage nach der Floridität des ihnen zugrundeliegenden Prozesses zu erinnern, um die Undurchführbarkeit einer klinischen Begriffsbestimmung zu beweisen.

Eine weitere Möglichkeit, die rachitische Stoffwechselstörung zu definieren, besteht in der Berücksichtigung gewisser in der letzten Zeit durch wichtige Ergebnisse erweiterten pathogenetischen, stoffwechselchemischen Daten. Ebenso wie der Diabetes durch die Befunde der Zuckerausscheidung im Urin und der begleitenden Hyperglykämie stoffwechselchemisch genügend gekennzeichnet ist, könnte man geneigt sein, die rachitische Stoffwechselstörung mit

der verschlechterten Ca-P-Bilanz und der veränderten Ca- und P-Verteilung im Blute zu umschreiben. In der Tat lassen sich diese chemischen Befunde bei der Rachitis und verwandten Störungen — wie wir es bei der Besprechung der diagnostischen Hilfsmittel noch ausführlich belegen werden — in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erheben. Ausnahmen kommen jedoch, wenn auch selten, vor, so daß auch dieser vorgeschlagenen Definition eine Allgemeingültigkeit nicht zugesprochen werden kann. Nichtsdestoweniger dürfte sie den Forderungen der klinischen Praxis weitgehend entsprechen und nach Ansicht des Verfassers, bei genauer Kenntnis ihrer Grenzen, weniger Anlaß zu Fehlschlüssen geben, als die übrigen Vorschläge zur Begriffsbestimmung der rachitischen Erkrankung.

In der letzten Zeit, wohl im Hinblick auf die sehr eindrucksvollen praktischen Ergebnisse der Rachitisforschung wurde von verschiedenen Seiten das ätiologische, oder in reziproker Fassung das pharmakologisch-therapeutische, d. h. das „ex iuvantibus“-Prinzip für die Definition der Rachitis und verwandter Zustände in Vorschlag gebracht. Auf diese Weise würde man zu einer Fassung, zu einer Erweiterung der ursprünglichen Definition gelangen, etwa folgender Art: Die Rachitis ist eine allgemeine Stoffwechselstörung mit besonderem Hervortreten pathologischer Knochenveränderungen; sie beruht auf einem Mangel am Rachitisschutzstoff (am D-Vitamin), an Licht und wird durch Behebung des Mangels, d. h. durch Zufuhr von Rachitisschutzstoff (D-Vitamin), Licht geheilt. Ein gewisser heuristischer Wert und eine weitgehende Brauchbarkeit kann dieser Formulierung, die auch dem praktisch medizinischen Denken Genüge leistet, nicht abgesprochen werden. Andererseits haften ihr jedoch schwerwiegende Mängel an. So zunächst auch in praktischer Hinsicht. In vielen Fällen läßt sich das ätiologische Moment anamnestisch gar nicht scharf erfassen, und andererseits der Beweis „ex iuvantibus“ kann sich erst im weiteren Verlauf, d. h. nur katamnestisch erbringen. Auch die notwendige weitere Schlußfolgerung, daß eine Knochenerkrankung, die durch „spezifisch-antirachitische“ Mittel nicht behoben werden kann, gar nicht zur Rachitis gerechnet werden darf, braucht nicht immer zu stimmen. So ist z. B. durchaus möglich, daß die in der letzten Zeit von Fanconi (350) gegen den rachitischen Charakter der bei der Verdauungsinsuffizienz zur Beobachtung gelangenden Knochenveränderungen ins Treffen geführte „Beweis“: ihre Unbeeinflussbarkeit durch die gewöhnlichen antirachitischen Verfahren, darauf beruht, daß hier an der Entstehung der rachitischen Ossifikationsstörung außer einem Mangel am Rachitisschutzstoff noch eine zweite ergänzende Bedingung, etwa die mangelhafte Ca- und P-Resorption mitbeteiligt ist. In diesem Falle müßte aber die Osteopathie als eine in ihrem Kern echt rachitische und der ablehnende Standpunkt als ein logisch fehlerhafter bezeichnet werden.

Ein weiterer, mehr prinzipieller Einwand befaßt sich mit der Frage, ob es erlaubt sei, trotz der vielen aus der Ätiologie und der Therapie geschöpften Beweise die Rachitis zu einer „Avitaminose“ oder „Anaktinose“ sensu strictiori zu stempeln, wobei wir zunächst von der Angreifbarkeit der Bezeichnung der Avitaminose absehen möchten. Die Praxis, auch die engere Vitaminlehre, würden diese Fragen bejahen. Von einem mehr rein erkenntnistheoretischen Standpunkte aus muß jedoch zugegeben werden, daß der Rachitisschutzstoff trotz der bedeutenden Rolle, die er in der Ätiologie und der Therapie der

Rachitis spielt, dem Krankheitsprozeß nicht unbedingt übergeordnet sein muß. So bewirkt z. B. bei Ratten Mangel am Rachitisschutzstoff nur dann rachitische Veränderungen, wenn gleichzeitig das Ca- und P-Angebot, richtiger der Quotient $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Nahrung innerhalb eines bestimmten „rachitogenen“ Bezirkes liegt.

v. Pfaundler (1120) hat diesem Einwand folgende zutreffende grundsätzliche Fassung gegeben: „Wenn sich herausgestellt hat, daß das Fehlen eines Faktors x in der Nahrung zum Auftreten einer bestimmten Krankheitserscheinung K führt, dann wird gefolgert, daß x-Mangel die wahre Ursache von K sei, und daß die Ätiologie des letzteren Zustandes damit aufgeklärt erscheint. Dabei ist offenbar übersehen, daß es auch anders sein könnte, daß nämlich der Faktor x lediglich einen (beispielsweise infolge Anlagefehlers oder infolge peristaltischer Schäden) in Gang oder in Vorbereitung befindlichen oder drohenden Krankheitszustand K in seiner Manifestation behindert. Der x-Mangel hätte dann mit den wahren Urquellen des Übels nichts zu tun.“

Wir sehen somit, auch das ätiologische und das „ex iuvantibus“-Prinzip kann die Rachitis beim heutigen Stand der Forschung nicht einwandfrei und logisch völlig zutreffend definieren. Nur die klinische Empirie und abwägende Überlegung im Zweifelsfalle, bei Berücksichtigung der verschiedenen Betrachtungsweisen vermag uns heute über die Schwierigkeiten der Begriffsbestimmung hinwegzuhelfen.

b) Tetanie.

Bei gleichem klinischen Bild stellt die Tetanie ätiologisch und pathogenetisch — hier weniger in den End- als in den Anfangsreaktionen des intermediären Stoffwechsels — einen vielgestaltigen Krankheitsprozeß dar. Mit allem Nachdruck muß betont werden, daß die Tetanie auch in ihren letzten, die nervösen Merkmale auslösenden Bedingungen eine Stoffwechselstörung besonderer Art ist. Ihre auch heute noch in Lehrbüchern übliche Einreihung unter die Nervenkrankheiten geht auf die einseitige Berücksichtigung des äußeren Bildes zurück. Eine rein klinische Definition würde jedoch bei keiner der vielen Tetaniearten — auch in unserem speziellen Falle nicht — das Wesen der Krankheit erfassen.

In klinischer Hinsicht wird der tetanische Zustand durch die galvanische und mechanische Übererregbarkeit der peripherischen Nerven und durch die klonischen und tonischen lokalen und allgemeinen Krämpfe genügend gekennzeichnet. Gewisse diagnostischen Schwierigkeiten, auf die wir im entsprechenden Abschnitt noch näher einzugehen haben werden, berühren nicht den Kern dieser Definition. Durch Zufügen der wichtigsten spezifischen pathogenetischen Daten läßt sich die Gültigkeit dieser klinischen Definition auf die besondere Tetanieform abstimmen, die für uns im Zusammenhang mit den rachitischen Osteopathien von Bedeutung ist. Hier entsteht die Tetanie auf dem Boden der Rachitis und zeichnet sich, in Analogie zur unkomplizierten Rachitis, durch eine Störung in der Blut-, Ca- und P-Verteilung, im besonderen durch eine Hypocalcämie und relative oder absolute Phosphatstauung, mit ihren weiteren stoffwechselchemischen Folgen, aus. Die übergeordnete Bedingung des tetanischen Übererregbarkeitszustandes stellt bei allen Tetanieformen, auch bei der mit der rachitischen

Störung kombinierten, die Ca-Ionenverminderung, hervorgerufen und unterstützt durch eine besondere Ionenverschiebung in der nächsten Umgebung der Nerven, richtiger gesagt, ihrer zentralen und peripherischen Reizstellen dar. In dieser Gestalt erfüllt die Definition der Tetanie ihren Zweck vollauf. Allerdings blieb dabei die Frage der Ätiologie, die letzten Endes hier wiederum mit der rachitischen Grundstörung in Verbindung steht, unberücksichtigt.

Diagnose.

a) Rachitis.

Die Fragen der Begriffsbestimmung eignen sich nicht nur zur Befriedigung des Hanges zur Systematik, sie stehen auch mit dem wichtigsten Problem der Praxis, mit der Diagnose in engstem Zusammenhang.

Bei der Diagnose der Rachitis stützen wir uns:

1. Auf die äußeren klinischen Symptome des pathologischen Skelets.
2. Auf die Röntgenoskopie.
3. Auf gewisse chemische Daten aus dem intermediären Stoffwechsel.

Erst die Kombination dieser drei sich wechselseitig kontrollierenden Erhebungen erlaubt uns einen klaren Schluß auf das Vorhandensein, auf die Floridität, Stärke, eventuell Heilungstendenz der Rachitis beim jeweils vorliegenden Falle zu ziehen.

Klinik. Hierher gehören zunächst in erster Linie die Kraniotabes, der Rosenkranz, die Epiphysenaufreibungen, im späteren Stadium — auch bei der Spätrachitis, Osteomalacie und bei den hierher gehörigen Formen der Osteoporose — noch die verschiedenartigen Verkrümmungen am Brustkorb, Becken, an den Extremitäten, wie auch die Infraktionen, Frakturen, Umbauzonen. Einige mit diesen klinischen Symptomen zusammenhängende Streitfragen können nutzbringend und übersichtlich erst nach Besprechung der röntgenoskopischen und der stoffwechelchemischen diagnostischen Verfahren erörtert werden.

Röntgenoskopie. Für die Diagnose, so in erster Linie für die Beantwortung der Frage nach der Floridität eines rachitischen Prozesses leistet die Röntgenoskopie wertvolle, oft sogar (gemeinsam mit den blutchemischen Daten) entscheidende Dienste. Das große Verdienst Huldshinskys (739, 740, 742) bei der Einführung der Strahlentherapie besteht unseres Erachtens eben in der Verwendung des zu der Zeit bereits genügend entwickelten röntgenoskopischen Verfahrens, das die eingetretene Heilung objektiv zu verfolgen und zu beurteilen gestattete. Es ist sehr lehrreich zu erfahren, daß Heß und Unger (615), die mit der Quarzquecksilberdampflampe bereits 2 Jahre vor Huldshinsky therapeutische Versuche ausgeführt hatten, mangels dieser objektiven röntgenoskopischen Kontrolle, allein nach dem subjektiven klinischen Eindruck sich kein günstiges Urteil bilden konnten.

Park - Howland (1091), ebenso Wimberger (1537) haben sich später der Röntgenoskopie auch zum Nachweis der antirachitischen Lebertranwirkung mit Erfolg bedient.

Die Röntgenoskopie eignet sich bestens auch für die Diagnose der experimentellen Rachitis und sie liefert auf diese Weise die praktisch brauchbarsten

Grundlagen zur Prüfung und biologischen Auswertung antirachitischer Mittel an Tieren.

Die röntgenoskopischen Skelettbilder bringen sowohl die makro- wie auch die mikroskopischen Knochenveränderungen zur Darstellung. In diesem Sinne sind sie gewissermaßen auch als histologische und histochemische Präparate zu betrachten. Sie verdanken ihre Entstehung der Undurchlässigkeit der Kalksalze und somit auch der verkalkten Knochenteile für Röntgenstrahlen [vgl. Wimberger, hier auch Literatur (1537), Weech - Smith (1495)]. Da das anatomisch-histologische Korrelat der rachitischen Stoffwechselstörung hauptsächlich in einer mangelhaften Knochenapposition besteht, die bei der endochondralen Ossifikation besonders stark in Erscheinung tritt, so dürften auch die Röntgenbilder an den Epi-, Dia- (richtiger gesagt Meta-)physenenden die stärksten und charakteristischen Veränderungen aufweisen. Unter normalen Verhältnissen ist das Röntgenphotogramm der Epimetaphysenenden durch eine haarscharf abschließende, homogene, kalkdichte Linie abgegrenzt, die im histologischen Präparat der sog. provisorischen Verkalkungszone entspricht. Diaphysenwärts folgt eine hellere, ganz schmale Querzone (der primordiale Markraum) mit einer undeutlichen Strukturierung, aus der das feingegitterte Balkenwerk der fertigen Spongiosa hervorgeht. Die Diaphysen sind gleichmäßig kalkhaltig, ihre Corticalis schließt gegen die Weichteile mit einer scharfen Kontur ab. Die rachitische Osteopathie beginnt im Röntgenbild zunächst mit einer Verminderung des Kalkgehaltes in den Knochen. Auch die scharfe Abschlußlinie der provisorischen Verkalkungszone erfährt größere und kleinere Defekte. Sie erscheint im Röntgenbild unscharf, oft wie durchsiebt, kann sogar in späteren Stadien völlig verschwinden. Die angrenzende Spongiosa verliert allmählich ihre feine regelmäßige Struktur. Infolge Osteoidwucherung nimmt die Entfernung zwischen der Gelenkspalte (dem Epiphysenende) und dem freien, unscharf begrenzten Metaphysenende stetig zu. Im weiteren Verlauf tritt dann die Vergrößerung und die Kalkverarmung der Spongiosa und der Corticalis immer stärker in Erscheinung. Die kalkarme oft gespaltene Corticalis hebt sich nicht mehr so scharf von den umgebenden Weichteilen ab, wie in der Norm. Zum Bilde der schweren Rachitis gehört auch ein freier, mehr oder weniger breiter Schattensaum auf der Corticalis einzelner Diaphysen. Dieser wird aber in der Regel erst bei beginnender Heilung, infolge frischer Einlagerung von Kalksalzen sichtbar (Osteophyt). In seltenen Fällen trifft man solche osteophytäre, kalkhaltige, periostale Auflagerungen auch im floriden Stadium an, im besonderen an verkrümmten, geknickten, deformierten und mechanisch stark beanspruchten Röhrenknochen, so z. B. an der Fibula, an den Vorderarmknochen.

Die provisorische Verkalkungslinie oder das freie Metaphysenende können auch bei schwerster Rachitis ihre ursprüngliche Form behalten, so besonders bei Kindern, die sich körperlich wenig bewegen („passive Form“, Wimberger). In einer weiteren großen Anzahl der Fälle, und zwar bei körperlich und geistig regen Rachitikern („aktive Form“, Wimberger) kommt es im Verlaufe des fortschreitenden rachitischen Prozesses zu starken Ausfransungen der Verkalkungslinie (des Metaphysenendes) in ihren zentralen Partien und gleichzeitig zu einer Kalkapposition in den peripherischen Teilen. So entsteht dann die bekannte Becherform der Epimetaphysengrenze als ein sekundäres Knochen-

symptom [Fränkel, Reyher, Wimberger (1537)]. Die Ausbildung der Becherform hängt außer den mechanischen Momenten, der Agilität, Beweglichkeit des Kindes, auch noch vom Alter und Grade der rachitischen Störung, sowie vom Charakter des betreffenden Metaphysenendes ab. So lassen manche

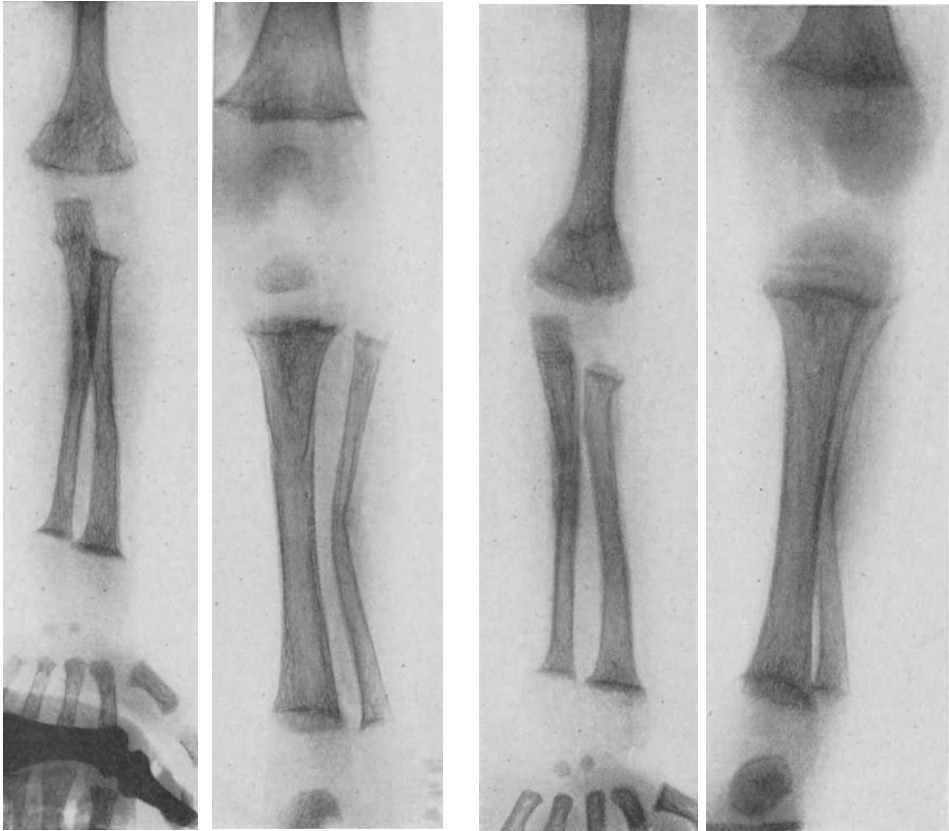


Abb. 1. Schwere floride Rachitis. H. K., 11 Monate. 20. März 1922 (H. Wimberger, 1537.) Schwer florid-rachitisches Skelet mit hochgradiger Kalkarmut und Knickungen einzelner Schäfte. Die Spongiosa ist sehr grob strukturiert, die Corticalis ist wie in Lamellen zerlegt. Die Metaphysenenden zeigen statt des normalen linearen Querschattens der präparatorischen Verkalkungszone eine Auffaserung, über der keine Spur einer Reparation zu sehen ist. Einzelnen Schäften sind zarte Osteophytensäume abgelagert, am breitestens an den Einknickungen (Humerus distal, Ulnamitte, Fibulamitte lateral).

Abb. 2. Beginnende Heilung unter Lebertran. 28. März 1922. (H. Wimberger, 1537.) Über allen Metaphysen werden in mehr-minder großer Distanz als Ausdruck der beginnenden Heilung zarte Quersäume sichtbar (neue präparatorische Verkalkungszone). Auch das reichliche Osteophyt erscheint nun deutlicher an den Diaphysen.

Knochen, wie z. B. das distale Femur- und das proximale Tibiaende diese Konkavität der Verkalkungslinie stets vermissen, während sie bei der distalen Ulnametaphyse oft schon in einem frischen Stadium der Erkrankung beobachtet wird.

Dies ist das Bild der floriden Rachitis im Röntgenogramm (Abb. 1). Auch Verkrümmungen, Infraktionen und Frakturen gelangen dabei in gegebenen

Fällen zur Darstellung. Ihre differentialdiagnostische Bedeutung soll weiter unten noch ausführlich erörtert werden.

Bei der Heilung der Rachitis tritt zunächst eine neu präparatorische Verkalkungszone in der gewucherten kalkarmen Epiphyse, und zwar in einem

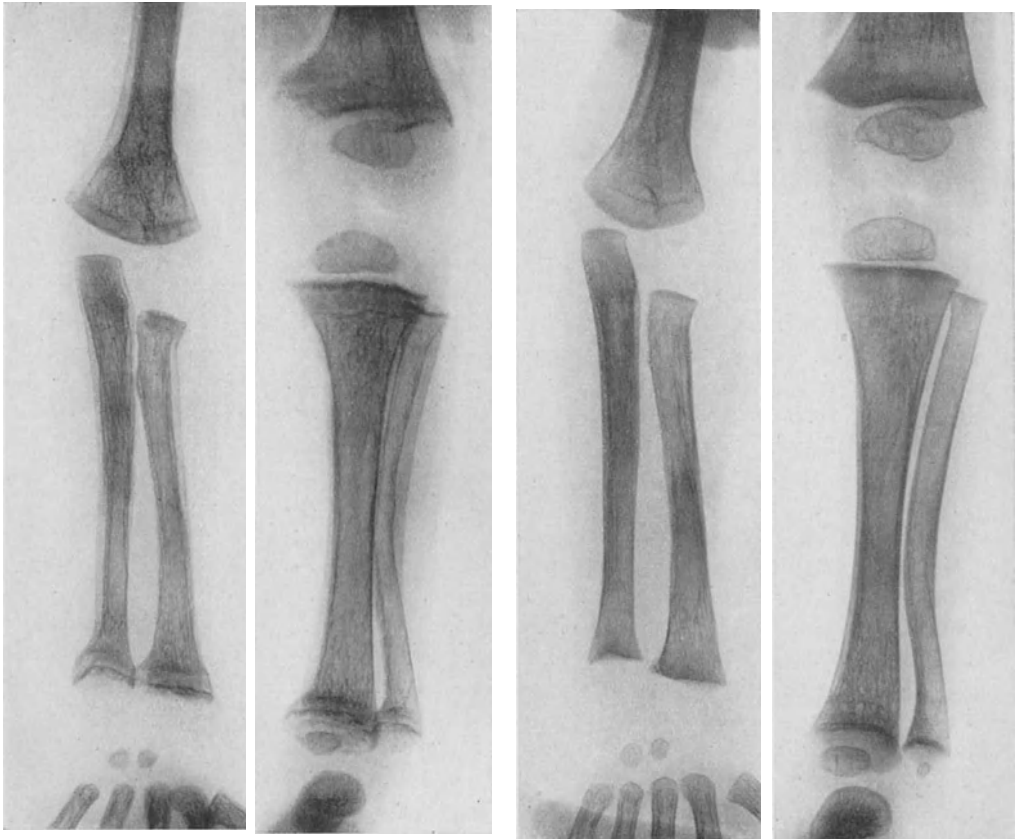


Abb. 3. Fortschreitende Heilung. 11. April 1922. (H. Wimberger, 1937). Durch Kalkeinlagerung in die während des floriden Stadiums zugewachsene rachitische Wucherungszone zwischen altem Schaftende und der neuen präparatorischen Verkalkungslinie werden erst die klinisch als „Epiphysenaufreibungen“ imponierenden verdickten Metaphysen röntgen-darstellbar. Das kräftige Osteophyt überbrückt alle Unregelmäßigkeiten (Schaftenden) und Knickungen (Fibula). Zunahme des Kalkgehaltes, besonders in den Knochenkernen erkennbar.

Abb. 4. Weiteres Reparationsstadium. 10. Juni 1922. (H. Wimberger, 1937.) Die Reparation ist nahezu vollendet. Die Zonen der endochondralen Ossification schließen etwas ungleichmäßig, aber glatt gegen die Epiphyse ab. Die Schäfte haben durch reichlichen Umbau wieder fast normale Formen angenommen, das Osteophyt ist meist in der Corticalis aufgegangen. Kalkgehalt normal. Außer der Biegung der Fibula läßt aber die grobe Struktur der alten vorrachitisch angewachsenen Schaftteile noch eindeutig die überstandene Rachitis erkennen.

gewissen Abstand vom Diaphysenende auf (Abb. 2—4). Zwischen dieser neuen Verkalkungslinie und der verkalkt gebliebenen Diaphyse liegt ein kalkfreier osteoider Saum, der um so breiter ist, je stärker und älter der rachitische Prozeß war. Die fortschreitende Verkalkung führt dann bald zu einer Verschmelzung der neuen Verkalkungslinie mit der Spongiosa der Diaphysen. Die frühere Becherform verschwindet, die neue Verkalkungszone ist jetzt gegen die Epiphyse zu wiederum haarscharf abgegrenzt. Die osteophytären Räume

werden jetzt ganz allgemein sichtbar. Mit der Restitution der Epiadiaphysengrenze geht eine verstärkte Kalkeinlagerung auch in die Diaphysen, in die Corticalis parallel. Die Epiadiaphysenenden zeigen aber zunächst eine viel dichtere kompakte Struktur, sind viel kalkreicher als normale Knochen oder die übrige Diaphyse [Manschettenform, Goettche (461a)]. Eine abgelaufene Rachitis ist aus diesem Symptom im Röntgenbild bisweilen über Jahre hinaus noch zu erkennen.

Auf die Entwicklung und das Auftreten der Knochenkerne bleibt die leichte Rachitis ohne Einfluß. Bei mittelschwerem Prozeß kann die Kalkablagerung verzögert sein, so daß bei röntgenologischer Untersuchung die Knochenkerne, obgleich histologisch völlig vorgebildet, trotzdem unsichtbar bleiben. Nur bei schwerer Rachitis, in Gegenwart anderweitiger Knochensymptome, kann eine Entkalkung vorher im Röntgenbilde sichtbarer Kerne oder aber eine wirkliche Verzögerung in der Entwicklung der Knochenkerne beobachtet werden [Plaut (1130), Goldberger - Mellion (465)].

Die Rachitis befällt das Skelettsystem nicht gleichzeitig in allen seinen Teilen. Es besteht eine bestimmte Reihenfolge im zeitlichen Auftreten der einzelnen Knochensymptome. So äußert sich die Rachitis bei jungen Säuglingen zunächst in der Kraniotabes, erst später (meist erst vom 2. halben Jahr an) treten die Epiphysenschwellungen auf. An Hand der röntgenologisch feststellbaren Veränderungen der Epimetaphysengrenze ergibt sich hierfür die folgende Reihenfolge (Wimberger): 1. Die sternalen Rippenenden der oberen Brustwirbel (Rosenkranz), 2. Femur, Ulna distal, 3. Radius distal, Fibula proximal und distal, Tibia proximal, Humerus distal und 4. Ulna, sowie Radius proximal. Diese Reihenfolge, wie überhaupt das zeitlich ungleichmäßige Befallen sein der verschiedenen Knochenpartien hängt wohl in erster Linie mit der Wachstumsgeschwindigkeit dieser Skeletteile zusammen. Die schneller wachsenden Knochen (Knochenenden) erkranken früher und werden von der Rachitis schwerer in Mitleidenschaft gezogen. Diese in der letzten Zeit von verschiedenen Autoren als neu hingestellte Erkenntnis finden wir schon bei Elsässer (329) in seinem berühmten im Jahre 1843 erschienenen Buche, „Der weiche Hinterkopf“ klar angegeben: „Im allgemeinen schlägt sie (die Rachitis) in denjenigen Partien vorzugsweise ihren Sitz auf, wo Vegetation und Funktion gerade in rascher vorherrschender Entwicklung und Energie begriffen sind“.

Im Röntgenogramm der spätrachitisch veränderten Knochen überwiegen die Kalkverarmung, die Atrophie und die Rarefizierung. Die breite Osteoidschicht und die becherförmige Auffransung der provisorischen Verkalkungszone in den dafür in Betracht kommenden Epiphysenenden gehören durchaus zum normalen Bild der Erkrankung [Tobler (1432), Wieland (1520) u. a.]. Als führendes Symptom kommen sie jedoch nicht mehr in Betracht. So bildet die Spätrachitis einen Übergang zur Osteomalacie oder auch zu entsprechenden Formen der Osteoporose, bei denen von seiten der endochondralen Ossifikation keine Symptome mehr zu erheben sind, und atrophische, porotische Veränderungen an den Diaphysen, an den platten Beckenknochen das Bild völlig beherrschen. Die bekannte Erklärung für diese altersbedingten Unterschiede liefert uns die Physiologie des Wachstums. Das Längenwachstum erfolgt mit Hilfe der endochondralen Ossifikation. Mit vollendeter Pubertät erfolgt aber kein Wachstum mehr, d. h. der endochondrale Mechanismus schwindet und so können wir bei der Osteomalacie und der senilen Osteoporose, die erst später in Erscheinung treten, an den gleichen Stellen keinen pathologischen

Prozeß, und auch bei der Spätrachitis nur weniger intensive Veränderungen erwarten.

Die klinische Verwendung der Röntgenoskopie für die Diagnose der Rachitis und verwandter Osteopathien stößt zunächst auf zwei Schwierigkeiten: 1. Bei ganz leichter Rachitis wie auch stets im Beginn des Krankheitsprozesses — hier wohl auch bei Spätrachitis, Osteomalacie — fehlen röntgenologisch sicher feststellbare Störungen an den Röhrenknochen [Heß, Unger (628), Marfan (977—979), Ferri (357), Wimberger (1537), eigene Erfahrungen]. 2. Die Begutachtung der Röntgenbefunde läßt stets eine gewisse subjektive Note zu, insbesondere wiederum im Beginn der Krankheit oder aber der Heilung. Die von Eliot (325), auch von Wilson (1534) mit Hilfe einer besonders „verfeinerten“ Röntgendiagnose festgestellte sehr hohe Rachitisfrequenz bei prophylaktisch mit Lebertran und Bestrahlung behandelten Säuglingen, eine Feststellung, die mit den allgemeinen Erfahrungen und Literaturangaben in scharfem Gegensatze steht, dürfte nach Gerstenberger, Nourse (446), auch nach unserem Empfinden in der Zuweisung physiologischer Varianten im Knochenbild zur rachitischen Störung ihre Erklärung finden.

Trotz der erwähnten Mängel dürften wir in der Röntgenoskopie, die sich heute in der Klinik und der Praxis einer weiten Verwendung erfreut, ein bei entsprechender Kritik überaus wertvolles Hilfsmittel zur Erkennung von florider und heilender (wie auch geheilter) Rachitis, sowie zur Beurteilung antirachitischer Heilverfahren erblicken. In diesem Zusammenhang soll auch an die 926 Rachitisfälle umfassenden Vergleichsuntersuchungen von Groover - Christie - Marritt (511) erinnert werden, die eine sehr gute Übereinstimmung der getrennt durchgeführten klinischen und röntgenoskopischen Begutachtung ergeben haben.

Chemische Diagnostik. Mit der Ausbildung der mikrochemischen Blutanalyse war die Möglichkeit gegeben, den intermediären Stoffwechselfvorgängen bei der Rachitis näher zu kommen. Ein weiterer Vorteil dieser Mikroanalysen liegt darin, daß sie häufig wiederholt werden können und wir somit in der Lage sind, den ganzen Verlauf der Krankheit, in unserem Falle den der Rachitis, genau chemisch analytisch zu verfolgen und den jeweiligen Zustand stets mit reproduzierbaren Zahlen zu belegen.

Schon in den älteren Bilanzuntersuchungen [Schabad (1245—1254), Schloß (1279—1283) u. a.] konzentrierte sich die Aufmerksamkeit auf das Schicksal der wichtigsten Knochensalze, auf das Ca- und das Phosphat-Ion. Auch in den neueren Blutanalysen traten die gleichen Ionen in den Mittelpunkt der Forschung.

Der normale Ca-Gehalt des Säuglingserums wird in neueren Untersuchungen auf recht genau 10 mg% Ca angegeben [Howland-Marriott (728), J. Handowsky (571), Howland-Kramer (729, 730), György (521), Jul. Heß-Calvin-Wang-Felcher (673), Kneschke (839) u. a.]. Die Schwankungsbreite liegt zwischen 9—11 mg%. Diese Konstanz besteht aber nur bei Analysen im Serum (Plasma). Wegen der fast völligen Kalkfreiheit der Erythrocyten ist der Blutkalkwert eine von der Zahl der roten Blutkörperchen abhängige, und somit auch überaus schwankende Größe. Vergleichswerte kann uns demnach allein die Serum- (Plasma-) Analyse liefern. Bei der Rachitis bewegt sich

nun der Serumkalkspiegel meist an der unteren Grenze des normalen Schwankungsbereiches. Sehr häufig begegnet man aber sowohl völlig normalen, wie auch pathologischen, wenn auch nur leicht gesenkten (bis 8 mg⁰/₀) Zahlen. Eine stärkere Erniedrigung deutet fast ohne Ausnahme auf eine Komplikation mit Tetanie hin. Erhöhungen wurden bisher bei unbehandelter Rachitis der Säuglinge und Kleinkinder, zumindest nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren, die die ausgedehntesten Erfahrungen besitzen, vermißt [Gerstenberger (445—446), sowie persönliche Mitteilung, Gamble (432), eigenes Material von über 2000 Bestimmungen]. Gegenteilige Angaben dürften auf fehlerhafter Methodik beruhen, besonders dann, wenn man ihnen so gehäuft begegnet, wie z. B. bei Gil (455), der über Ca-Werte von 18—27 mg⁰/₀ (!!), bei Scheer-Rosenthal (1260), die über Ca-Werte von 12,6—13,8 mg⁰/₀ bei einer großen Anzahl von unbehandelter Säuglingsrachitis berichten. Die praktische Wertbarkeit chemischer Daten setzt naturgemäß — dies kann nicht genügend stark gefordert werden — eine fehlerfreie Untersuchungstechnik voraus.

Es soll schon an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß nach übermäßig hohen Dosen von bestrahltem Ergosterin bei länger behandelten rachitischen oder normalen Kindern Hypercalcämie, bis 17 mg⁰/₀ und darüber, beobachtet wurde [Heß-Lewis (670), Bamberger (57), György (556)].

Die diagnostische Bedeutung der Serumkalkzahl dürfte nach dem Gesagten — mit Ausnahme der mit Tetanie komplizierten Fälle, sowie gewisser Kranio-tabesarten, besonders bei Frühgeburten — eine nur beschränkte sein. Auch bei einem schwersten floriden Prozeß kann das Serum normale Kalkwerte zeigen. Die Kalkverarmung der Knochen greift also nicht auf das Blut zurück.

Bei der Spätrachitis und bei der Osteomalacie sind wir über die Störungen des Blutchemismus bisher nur sehr mangelhaft unterrichtet. Es liegen nur vereinzelte einschlägige Befunde vor, nach denen allerdings bei der Spätrachitis und bei der Osteomalacie eine Abweichung der Serumkalkzahl von der Norm häufiger zu sein scheint, als bei der Frührachitis. Hypocalcämische Werte bei Spätrachitis geben Hottinger (720), bei Osteomalacie Miles und Feng Chi Tung (1012) an. Im Gegensatz zur Frührachitis soll bei Osteomalacie nach Hottinger (720) auch Hypercalcämie vorkommen können. Es ist möglich, daß sich diese Beobachtungen Hottingers auf Störungen, die in der letzten Zeit von verschiedener Seite [Mandl (973), Gold (464), Kerl (816), Barr, Bulger, Dixon (64), Aub¹, Snapper (1347a)] bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als generalisierte Ostitis fibrosa, in der Regel mit cystischen Veränderungen beschrieben wurden, beziehen. Die Knochenveränderungen stehen in diesen Fällen mit Epithelkörperchentumoren in kausalem Zusammenhang. Die verstärkte Epithelkörperchentätigkeit bewirkt ihrerseits eine Hypercalcämie (Barr - Bulger - Dixon, Aub, Snapper), in Analogie zur künstlichen mit hohen Epithelkörperchenhormongaben bei Gesunden erzeugten vorübergehenden Erhöhung des Serumkalkspiegels. Vermutlich gehört auch die von Duken (295) bei einem 14jährigen Mädchen beobachtete Ostitis fibrosa cystica generalisata mit dem hohen Kalkspiegel von 16—20 mg⁰/₀ hierher. In einem Falle unserer eigenen Beobachtung wurden normale Kalkwerte erhoben. Demnach braucht anscheinend nicht jede Ostitis fibrosa generalisata gleicher

¹ Persönliche Mitteilung.

Genese zu sein. Wir kommen auf diese in pathogenetischer Hinsicht sehr aufschlußreichen Fälle in einem weiteren Abschnitt noch ausführlich zurück.

Der Phosphor befindet sich in der Blutflüssigkeit in organischer und anorganischer Bindung. Elektrochemisch different wirken und durch Phosphat fällende Mittel direkt erfaßbar sind allein die anorganischen freien Phosphationen. Diesen P-Anteil nennt man den „anorganischen Phosphor“. Die Menge dieser vorgebildeten Phosphate ist im Blutserum unter normalen Bedingungen eine relativ konstante Größe und beträgt im Säuglings-, Kindesalter bis zur Vollendung der Pubertät etwa 5 mg⁰/₀. Nach abgeschlossenem Wachstum im Alter von 18—22 Jahren stellt sich die Serumphosphatzahl auf 3 mg⁰/₀ [Tisdall-Harris (1428), György - Wilkes (534)]. Dieser Wert wird dann in der Folge konstant beibehalten, und kennzeichnet gewissermaßen das „Erwachsenenalter“. Die Kongruenz zwischen den altersbedingten Wachstums- und Serumphosphatkurven ist so auffallend, daß wir — besonders im Hinblick auf die ähnliche Rolle der Phosphate für die Pflanzenwelt — im Phosphat wohl mit Recht das „anorganische Wachstumshormon“ vermuten dürfen [Verfasser (528)].

Die Phosphatbestimmung kann im Gegensatz zum Kalk auch im Gesamtblut erfolgen. Der anorganische Phosphor verteilt sich ziemlich gleichmäßig auf das Plasma und auf die Zellen. Im menschlichen Blut scheinen aber die Formelelemente doch etwas weniger Phosphate in präformiertem Zustande zu enthalten als die Blutflüssigkeit (Mittelwert nach eigenen Untersuchungen im Gesamtblut 4,0—4,5 mg⁰/₀, im Serum 5,0 mg⁰/₀ P). Es dürfte mithin empfehlenswert sein, sich an die Serumzahlen zu halten, dies um so mehr, weil die in den Blutkörperchen befindlichen organischen P-Verbindungen extravasal rasch zerfallen, und durch die Neubildung von Phosphaten eine Erhöhung des organischen Phosphors vortäuschen können. Es geht z. B. nicht an, das zur Phosphatbestimmung entnommene Blut erst nach 3stündigem Warten zu zentrifugieren (722). Manche in der neueren Literatur angegebenen hohen Phosphatzahlen dürften durch diese Fehlerquelle erklärt werden. Die von Ulmer, Hillenberg, Schimmelpfeng (1444) neuerdings erhobene Forderung zur Phosphatbestimmung nur Nüchternblut zu verwenden, ist eine natürliche und wohl auch früher schon stets beachtet gewesene Voraussetzung.

Bei der Rachitis ergibt die Serumanalyse stark gesenkte Phosphatzahlen [Hypophosphatämie, Iversen - Lenstrup (773), Howland - Kramer (729), Verfasser (521)]. Allein bei einer mit Tetanie komplizierten Rachitis können normale, sogar erhöhte Phosphatwerte erhoben werden [Kramer - Tisdall-Howland (855), Verfasser (521), Scheer - Salomon (1257), Nourse - Smith-Hartmann (1069)]. In diesen Fällen hilft uns außer den klinischen Symptomen die Hypocalcämie, die für die Tetanie ebenso charakteristisch ist, wie die Hypophosphatämie für die Rachitis, die richtige Diagnose zu stellen.

Die Menge des organisch gebundenen Phosphors weist auch im Blute rachitischer Kinder keine Abweichungen von der Norm auf [Zucker - Gutman (1569), Verfasser (542)]. Das Verhältnis des organischen P zum anorganischen P ist somit bei der Rachitis zu Ungunsten der vorgebildeten Phosphate verschoben, die auch absolut vermindert gefunden werden.

Die Hypophosphatämie fällt im Säuglingsalter eine erhebliche, oft ausschlaggebende diagnostische Bedeutung zu. In Abwesenheit von tetanischen Komplikationen entscheidet der Befund einer erniedrigten Phosphatzahl fast gesetzmäßig für floride Rachitis. Gewisse akute Zustände, wie z. B. Pneumonie, fieberhafte Erkrankungen [Gerstenberger - Burhans - Smith - Wetzel (445)], Narkose [Jeans - Tallerman (781)], die ebenfalls mit einer Hypophosphatämie einhergehen können, sind schon klinisch leicht auszuschließen und bieten somit keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Es muß jedoch zugegeben

werden, daß besonders bei Nichtsäuglingen, etwa vom vollendeten 2. Lebensjahr an, d. h. in einem Alter, das für die Frührachitis in der Regel kaum mehr in Betracht kommt, leicht erniedrigte Serumphosphatwerte bis zu 3,5 mg unter anscheinend normalen Bedingungen, zumindest sicher ohne begleitende rachitische Merkmale, wenn auch sehr selten doch vorkommen können [eigene Beobachtungen, auch Fanconi (350)]. Auch bei stark dystrophischen, klinisch, röntgenologisch rachitisfreien Säuglingen kann gelegentlich Hypophosphatämie beobachtet werden (eigene Beobachtungen). Hier besteht jedoch die Möglichkeit, daß bei rachitisch verändertem Stoffwechsel die Knochenveränderungen aus lokalen Gründen, etwa infolge des darniederliegenden Wachstums nicht in Erscheinung treten können [„Rachitis sine rachitide“, Verfasser (550)]. Andererseits wird bei klinisch rachitischen, nosologisch jedoch nicht über jeden Zweifel als echt rachitisch zu bezeichnenden Symptomen, z. B. mancher Kranio-*tabes* junger Säuglinge — wie wir es noch sehen werden — die Hypophosphatämie und überhaupt jede Störung der Blut-, Ca- und P-Verteilung vielfach vermißt. Trotz diesen ungeklärten, übrigens nur sehr selten vorkommenden Ausnahmen muß man sich heute auf den Standpunkt stellen, daß die Serumphosphat- (und Kalk-) Bestimmung ebenso den üblichen klinischen Laboratoriumsmethoden zuzurechnen ist, wie etwa die Blutzuckerbestimmung bei Diabetes, Reststickstoff bei Nephritis usw. Für die klinische Diagnose der floriden Rachitis bringen neben den in dieser Hinsicht oft weniger zuverlässigen äußeren Symptomen allein die blutchemischen Daten, sowie die Röntgenoskopie die letzte Entscheidung. Die Hypophosphatämie tritt meist sogar noch früher auf, als die röntgenoskopisch wahrnehmbaren Knochenveränderungen, so daß ihre Ermittlung auch die Frühdiagnose zu erleichtern vermag [Heß - Unger (628)]. Mit der Heilung geht eine Hebung des Serumphosphatpiegels parallel. Der Beginn der Heilung ist indessen nicht an die Rückkehr der Serumphosphat- (und Kalk-)zahlen zur Norm gebunden: dieser kann noch bei erniedrigtem, wenn auch bereits gehobenen Werten stattfinden [Falkenheim (348, 349), Hottinger (722), Vollmer (1472, 1473), eigene Beobachtungen u. a.]. Der Abschluß der Heilung gibt sich jedoch in der völligen Nivellierung der bei Rachitis gestörten Serum-Ca- und Phosphatverteilung kund. Dementsprechend läßt sich der Wert und die Wirkung eingeschlagener Methoden, von den erwähnten Ausnahmen abgesehen, schon aus Serienbestimmungen des anorganischen Serumphosphors und des Serumkalkes beurteilen. Die vereinzelten weniger günstig lautenden Erfahrungen mit chemischer Rachitisdiagnostik [Anderson (31), Goldblatt - Rosenbaum - Thoenes (472), Ulmer - Hillenberg (1445)] können neben der großen Anzahl zustimmender Arbeiten [Howland - Kramer (729), Verfasser (550), Heß und Mitarbeiter (638, 639, 640, 641, 663, 670), de Buys - v. Meysenbug (258, 259), Gamble (432), Gerstenberger und Mitarbeiter (445, 447, 449 bis 451), Hottinger (720, 722), Falkenheim (112, 348, 349), Vollmer (1471, 1473)] vernachlässigt werden.

Bei Spätrachitis und Osteomalacie werden nach vorliegenden, bereits erwähnten, sehr spärlichen Angaben sowohl normale, wie erniedrigte Serumphosphatwerte erhoben. Die Kyphoskoliose der Adolescenten, die von vielen Autoren als spätrachitisches Symptom aufgefaßt wird, geht nach Wolf (1553) mit normalen Serumphosphatzahlen einher.

Bei Verdacht auf Tetanie, die bekanntlich eine floride Rachitis oft begleitet, kann die Serumphosphatzahl oft versagen. Hier bedürfen wir noch der Bestimmung des Kalkspiegels, der stark erniedrigt zu sein pflegt.

Unter normalen Verhältnissen ($\text{Ca} = 9 - 11 \text{ mg}\%$ anorg., $\text{P} = 4,5$ bis $5,0 \text{ mg}\%$) würde im Serum das Produkt $\text{Ca} \times \text{P} = 40$ betragen. Wird nun ein höherer Wert als 40 gefunden, so kann nach Howland-Kramer (730) eine floride Rachitis mit Bestimmtheit abgelehnt werden; beträgt der Wert 30—40, so wird die Annahme eines akutrachitischen Prozesses immerhin schon wahrscheinlich, ein Produkt < 30 , zeugt wiederum nach Howland-Kramer (730) eindeutig für eine floride Rachitis. Nach unseren eigenen Erfahrungen dürfte auch dieses Schema nur auf die unkomplizierte Rachitis Anwendung finden, bei einer Tetanie kann dieses „Gesetz“ durchbrochen werden (z. B. $\text{Ca} = 7 \text{ mg}\%$, $\text{P} = 6 \text{ mg}\%$), ebenso auch bei beginnender Heilung einer floriden Rachitis. Eine Allgemeingültigkeit kommt diesen Formeln außerdem auch schon aus dem Grunde nicht zu, weil wir somit bei Erwachsenen schon unter physiologischen Bedingungen eine Rachitis postulieren müßten. Die gleiche Einschränkung gilt auch für die Verwendbarkeit des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ (aus den blutchemischen Daten) als differential-diagnostischen Hilfsmittels [Verfasser (521)]. Während bei normalen Säuglingen dieser Quotient im Serum etwa 2,0 beträgt, finden wir bei der floriden Rachitis einen Mittelwert von 3,5 und bei der Tetanie einen solchen von 1,2.

Einen für die Rachitis charakteristischen, indessen für die Bestimmung in der Praxis wenig geeigneten Befund sollen auch die erhöhten Diastasewerte im Urin darstellen [Mc Clure-Chancellor (949), Dodds (278), Adam (8), Hensch-Kramar (606), R. Beck (74)]. Mit der Heilung geht eine Abnahme der Diastaseausscheidung parallel, aber viel langsamer und weniger konstant (R. Beck), als die Nivellierung des Blutphosphatspiegels. Für die Beurteilung des Heilungsvorganges dürfte demnach die Verfolgung der Urindiastasekurven kaum von entscheidendem Wert sein.

Ein weiteres spezifisches, jedoch für die praktische Diagnostik ebenfalls kaum geeignetes Symptom der Rachitis fanden Freudenberg-Welcker (413) in der Blutglykolyse (in vitro). Diese ist bei florider Rachitis stark gehemmt, sehr oft völlig aufgehoben. Bei heilender Rachitis erhöht sich die Blutglykolyse. Bei Tetanie ist sie ebenfalls vorhanden, kann sogar verstärkt sein und erniedrigt sich dann mit dem Schwinden der Tetanie.

Die weiteren chemischen Merkmale der Rachitis, so die verschlechterte Ca- und P-Bilanz, sodann die Acidose und die mit dieser Störung in weiterem Zusammenhang stehenden sekundären Veränderungen im intermediären Stoffwechsel, auf die im Rahmen der Betrachtungen über die Pathogenese der Rachitis noch eingehender zurückzukommen sein wird, kommen für die Diagnostik teils wegen ihrer Umständlichkeit (Ca- und P-Bilanz), teils wegen ihrer Unspezifität (Acidose) nicht in Betracht.

Eine Reihe alter Streitfragen aus der Klinik der Rachitis konnte durch den Ausbau der röntgenoskopischen und blutchemischen Verfahren einer endgültigen Lösung oder zumindest einer weitgehenden Klärung zugeführt werden.

Wir beginnen mit der Frage der angeborenen Rachitis und des angeborenen Weichschädels.

Im Jahre 1853 hatte sich schon Virchow dahin ausgesprochen (1456), „daß sich theoretisch nichts gegen die Möglichkeit einer fetalen Rachitis sagen läßt. Auch im Mutterleibe wachsen die Knochen, und zwar nach den gleichen Gesetzen wie im extrauterinen Leben, sie könnten daher in diesem Wachstum auch dieselben Hemmungen der Verkalkung erfahren.“ Praktisch blieb jedoch von der angeborenen Rachitis, nachdem die Chondrodystrophie, die Osteopathyrosis als charakteristische klinische Einzelheiten allmählich von der rachitischen Osteopathie abgetrennt werden konnten, mit der Zeit nur der angeborene Weischädel als die einzige Stütze für den intrauterinen Beginn der Rachitis [vgl. die ältere Literatur bei v. Ritter (1189), Rehn (1170)]. Für das von Ylppoe als Symptom der fetalen Rachitis gedeutete verspätete Auftreten von Knochenkernen in den unteren Femurepiphysen bestreitet Wimperger (1537) auf Grund eingehender Untersuchungen die erforderliche Konstanz und den Zusammenhang mit echt rachitischen Veränderungen.

Es ist von besonderem Interesse, daß selbst die Kinder osteomalacischer Frauen bei der Geburt frei von Rachitis sind (A. F. Heß)¹. Möglicherweise entwickelt sich jedoch bei diesen Kindern sehr frühzeitig eine starke Rachitis. Darauf deutet auch der früheste von Dunham (297) beobachtete Fall von schwerer klinisch, röntgenologisch und blutchemisch sehr ausgeprägter Rachitis bei einem 34 Tage alten frühgeborenem Kinde einer osteomalacischen Frau.

Nur ein einziges scheinbar echt rachitisches Symptom trifft man schon bei Neugeborenen an, und zwar kleinere und größere Knochenlücken meist im Bereich der Parietalknochen, in der Nähe der Sagittalnaht, die bindegewebig überbrückt und leicht eindrückbar sind und mithin klinisch als eine Kraniotabes imponieren. Ähnlich der später entstandenen Schädelweichung sollte nach Kassowitz (811, 812) auch bei diesem angeborenen Weischädel, den er schon aus diesem Grunde als einen echt rachitischen auffaßt, ein progressiver Verlauf mit stetiger Ausbreitung und mit späterem Auftreten weiterer rachitischer Merkmale die Norm bilden.

Der von Kassowitz leidenschaftlich verteidigten These vom rachitischen Charakter der angeborenen Weischädel, trat dann Wieland (1518, 1519) im Besitze eines umfangreichen klinischen und pathologisch-anatomischen Materials mit Schärfe entgegen. Er erkennt den angeborenen Weischädel — auch Kuppenerweichung, Kuppendifekt genannt — keineswegs als rachitisches Symptom an, und stützt sich dabei hauptsächlich auf folgende Beweisgründe: 1. Verteilung: Die rachitische Kraniotabes bevorzugt regelmäßig die Hinterhauptgegend, die Kuppenerweichung hingegen die Parietalknochen in der Nähe der Sagittalnaht. 2. Konsistenz: Die rachitische Kraniotabes fühlt sich „teigig elastisch“, die Lücken des Weischädels mehr „knitternd“ an. 3. Der Weischädel bildet sich nach der Geburt meist in kurzer Zeit und restlos zurück. Ein Übergang in die rachitische Kraniotabes ist selten. Die letztere tritt auch nach dem Krankenmaterial von Schloß (1283) viel später nach der Konsolidierung der angeborenen Schädelweichheit auf, als daß man ein Wandern des Erweichungsprozesses im Sinne Kassowitz annehmen könnte. 4. Die Kuppendifekte bringt Kassowitz mit der häufigen intrauterinen Schädellage

¹ Persönliche Mitteilung. — Anm. b. d. Korrektur: Vgl. auch das soeben erschienene ausgezeichnete Sammelwerk von A. F. Hess (Rickets including Osteomalacia and tetany. Lea & Febiger, Philadelphia. 1929).

in Beziehung. Den Druck, den bei der rachitischen Kraniotabes die Unterlage auf die Hinterhauptsgegend ausübt, übernimmt beim Weichschädel intrauterin der knöcherne Beckeneingang. Demgegenüber konnte aber Wieland Weichschädel auch bei Neugeborenen, die in Steißlage geboren sind, etwa im gleichen Prozentsatz wie bei der Schädellage beobachten. 5. Das Festwerden des Weichschädels weist keine jahreszeitliche Abhängigkeit auf (Wieland, auch Schloß), wie das von Kassowitz in Analogie zur rachitischen Kraniotabes angegeben wurde. 6. Auch in pathologisch-histologischer Hinsicht bestehen deutliche Differenzen zwischen der angeborenen Kuppenerweichung und der rachitischen Kraniotabes. Bei der ersteren fehlen die breiten Osteoidschichten [Wieland, auch v. Recklinghausen (1165)]. 7. Bei voll ausgebildeter rachitischer Schädelweichheit sind auch andere Skeletteile, wenn oft auch nur in histologisch erkennbarer Weise mitbefallen [Schmorl (1294)], was aber beim angeborenen Weichschädel nicht der Fall ist. Dies konnte seither auch mit Hilfe des röntgenoskopischen Verfahrens bestätigt werden.

Als eine weitere Stütze der Wielandschen Ansicht kann auch das Fehlen jedweder Störung in der Serum-Ca- und P-Verteilung [eigene Beobachtungen (528)], sowie die nicht erhöhte Diastaseausscheidung im Urin beim Weichschädel [Adam (8)] in Erwägung gezogen werden. Die Angabe Greiffs (508) von der Neigung zur Hypophosphatämie bei angeborenem Weichschädel, besonders bei Frühgeburten steht mit unseren ausgedehnten Erfahrungen sowie mit den Befunden Hottingers (722) im Gegensatz.

Die erdrückende Fülle der vorgebrachten Gegenbeweise führte in der Pädiatrie mit wenig Ausnahmen [so nach Hochsinger (691), Marfan (982)] zu einer Ablehnung der Kassowitzschen These vom rachitischen Ursprung des angeborenen Weichschädels. Dieser dürfte viel eher auf einer Inkongruenz zwischen Schädel und Gehirnwachstum beruhen. Die Verknöcherung des Schädels kann mit dem Gehirnwachstum in diesen Fällen keinen Schritt halten, es kommt zu einer pseudorachitischen Osteoporose [Stoeltzner (1384)]. Die funktionelle Bedeutung der Kuppenerweichung dürfte in ihrer Eigenschaft als überzählige „Wachstumsventile“ für das Gehirn erblickt werden [Wieland (1518)].

Ohne ihre Zugehörigkeit zur Rachitis ausdrücklich behaupten zu wollen, wird die Kuppenerweichung von manchen neueren Autoren [Abels, auch in Mitarbeit von Karplus (1—6), Hughes (734)] zumindest als ein Prädispositionsmoment für die postnatale Rachitis angesehen. Abels spricht von einer „prärachitischen Osteoporose“, die in erster Linie durch unklare „konstitutionelle Faktoren“ durch eine Schwäche des osteopoetischen Apparates, vielleicht auch durch besondere Ernährungseinflüsse bedingt, und — hier in Anlehnung an die Ansichten von Kassowitz — durch mechanische Momente, durch den intrauterinen Druck der mütterlichen Beckenknochen bei Schädellage des Fetus ausgelöst wird. Allein schon die Lokalisation des angeborenen Weichschädels soll nach Abels, Hughes (734) für die Bedeutung des mechanischen Momentes sprechen. Die Kuppenweichheit ist meist an eine bestimmte Stelle gebunden, nämlich an einen Punkt, etwa 3 cm oberhalb der kleinen Fontanelle an der Sagittalnaht. Dies erklärt sich nach Abels daraus, daß in dieser Gegend des Schädels der Fetus in der letzten Schwangerschaftszeit bei Schädellage den stärksten Kontakt mit dem mütterlichen knöchernen Becken, insbesondere

mit der *Linea innominata* hat. Tatsächlich soll nach den erwähnten Autoren in der ersten Hinterhauptslage das rechte Scheitelbein, in der 2. Lage das linke Scheitelbein wesentlich häufiger betroffen sein, als die jeweils andere Seite. Ein besonders eindrucksvolles und wohl entscheidendes Beispiel betrifft ein Zwillingpaar aus dem ausgedehnten Beobachtungsmaterial von Abels. Hier wurden anstatt der Kuppenweichheit, entsprechend der besonderen intrauterinen Lage der Zwillinge zueinander ausgedehnte Erweichungsstellen an den Schläfenbeinen festgestellt. Wenn nun Hottinger (722) in Anlehnung an die früheren Wielandschen Gedankengänge neuerdings wieder darauf hinweist, daß Kuppenweichheit keineswegs an Schädellage gebunden sei, sondern auch bei Beckenendlage vorkommen kann, so sind damit die Ansichten von Abels, Hughes keineswegs widerlegt. Denn das mechanische Moment ist nur eine unterstützende, aber keine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen des angeborenen Weischädels. Die gleichen Verhältnisse finden wir auch bei der Genese der späteren, erst nach der Geburt auftretenden Kraniotabes wieder.

Zusammenfassend müssen wir den angeborenen Weischädel als eine nichtrachitische Osteoporose einstweilen noch ungeklärten Ursprungs bezeichnen. Sie heilt spontan, ohne antirachitische Behandlung aus, geht ohne Störung des Kalkstoffwechsels einher [Eckstein-Sindler (309), kann sich jedoch im späteren Verlaufe mit einer echten Rachitis kombinieren.

Wenn auch fecht rachitische Veränderungen, somit eine angeborene Rachitis überhaupt, bei Neugeborenen bisher nicht nachgewiesen werden konnten, so besteht doch die Möglichkeit, daß das fetale Skelettsystem rachitogenen Schädigungen ausgesetzt ist, diese jedoch bei der Geburt noch latent nicht in Erscheinung treten. Einen gewissen indirekten Beweis für diese Möglichkeit, der allerdings durch weitere Erhebungen noch gestützt werden müßte, erblicken wir in den Hypoplasien des Milchgebisses [Abb. 17—19, M. Mellanby (1003)], die man sich nur durch intrauterine Einflüsse entstehen denken kann. M. Mellanby zieht zur Erklärung vornehmlich spezifisch-rachitogene (D-Hypovitaminose bei der Mutter), Walkhoff (1480) mehr skorbutigene Reize (C-Hypovitaminose bei der Mutter) heran. Wir kommen auf diese, übrigens auch vom Standpunkt der allgemeinen Krankheitslehre wichtigen Fragen der Zahnhypoplasien in einem späteren Abschnitt noch ausführlicher zurück.

Während die Ansicht vom nicht rachitischen Charakter des angeborenen Weischädels von der überwiegenden Mehrzahl der Pädiater fast allgemein geteilt wird, hat sich die alte Streitfrage von der Zugehörigkeit der später nach der Geburt auftretenden Kraniotabes zur Rachitis in der letzten Zeit noch verschärft. Sehr lehrreich sind in dieser Hinsicht die bei Frühgeburten obwaltenden Verhältnisse. Bei reifen Neugeborenen trifft man den angeborenen Weischädel in etwa 20% (Wieland, Schloß), bei Frühgeburten viel weniger, in etwa 7% an [Rosenstern (1224), Hottinger (722)]. Der Schädel der Frühgeburten zeichnet sich sogar durch Kleinheit der Fontanellen, Enge der Nähte aus [Wieland (1518), Rosenstern (1224)]. Erst im extrauterinen Leben kommt es dann zur Kuppenerweichung, später zu weiteren rachitischen Symptomen. Die Kraniomalacie nimmt zuweilen schon bei ihrem ersten Erscheinen die Hinterhauptsknochen ein. Die Erklärung für das extrauterine Entstehen des Weischädels liegt nach Rosenstern im periodischen Wachstum des Schädels, bzw. des Gehirns, das im 9. Fetalmonat eine besonders starke

Zunahme aufweist. Bei Frühgeburten fällt der 9. Monat schon in das extrauterine Leben, daher die verzögerte Entwicklung des Weichschädels, die sich dann mit der bei Frühgeburten besonders früh auftretenden Rachitis kombinieren kann. Allein schon die Tatsache, daß bei Frühgeburten der angeborene Weichschädel viel seltener beobachtet wird als bei reifen Neugeborenen, führt zum weiteren, unseres Erachtens zwingenden Schluß, daß hier der gleiche nichtrachitische Weichschädel häufig erst nach der Geburt entstehen muß. Denn es ist kaum anzunehmen, daß die intrauterinen Lebensbedingungen für die reifen Neugeborenen ungünstiger wären, als die Umweltfaktoren für die Frühgeburten. Das Fehlen blutchemischer (auch sonstiger stoffwechselchemischer) Veränderungen, röntgenoskopisch am übrigen Skelet nachweisbarer rachitischer Zeichen [eigene Beobachtungen, Hottinger (722)], die prophylaktische Unbeeinflussbarkeit ihrer Entstehung, besonders bei stark untergewichtigen Frühgeburten [Wieland (1522), Hottinger (722), Jundell (800)] spricht nach Jundell und auch nach unserer Meinung gegen den rachitischen Charakter dieser nicht angeborenen Kraniotabesart. Beachtenswerterweise treten gar nicht so selten auch bei reifen Neugeborenen nach der Geburt solche Schädelknochen-, hauptsächlich Supraoccipitalerweichungen, wiederum ohne blutchemische, röntgenologische Befunde und ohne die volle Möglichkeit ihrer prophylaktischen Bekämpfung, dagegen mit Neigung zur Spontanheilung auf [Tisdall (1427), Barenberg - Bloomberg (62), Höjer (694), Comby (236—237), Jundell (800), Fürst (425), Klotz (838), Cozzolino (246), Aurnhammer - Kollmann (43), eigene Beobachtungen (550)]. Die Zugehörigkeit dieser Kraniotabesmalacieformen zum Symptombild der echten Rachitis wird von den erwähnten und auch von anderen Autoren [Abels (2, 4), B. Hamilton (565—566), Lasch - Behrens (888), Pestalozza (1112), Reyher - Schmaucks (1179), Schiff (1270), Stoeltzner (1381, 1384), Wilson - Seldowitz (1533)] bestritten und ihnen eine besondere nosologische Stellung, etwa in der Art des angeborenen Weichschädels eingeräumt.

Indessen besteht gegen diese Ansicht, die in der letzten Zeit allmählich durchzudringen scheint, eine energische Opposition [Wieland (1518, 1522), Marfan (982), Moore - Denis (1020), Haverschmidt (592), Hottinger (722), Rosenstern - Bruns (1225)]. Ihre Beweisführung erscheint uns jedoch in den meisten Punkten nicht als zwingend. Insbesondere vermag sie für die Tatsache der geringen prophylaktischen Unbeeinflussbarkeit — selbst mit sehr hohen Dosen von bestrahltem Ergosterin (Wieland, Hottinger, Jundell) — weiterhin auch für das Fehlen der blutchemischen Veränderungen keine plausible Erklärung zu geben. Die von Hottinger (722) neuerdings für die Verhältnisse bei Frühgeburten in die Diskussion geworfene „primäre Insuffizienz des unterentwickelten Knochensystems“ könnte und müßte sogar ebenso für den Wielandischen angeborenen Weichschädel herangezogen werden. Auch im häufigen Übergang solcher isolierten Kraniomalacien in eine echte röntgenoskopisch belegbare Rachitis und parallel hierzu ^{in der} ~~die~~ allmähliche Entwicklung einer Hypophosphatämie oder Hypocalcämie aus einer früher normalen Serum-Ca- und P-Verteilung [Haverschmidt (592), Hottinger (722), Rosenstern - Bruns (1225)] können wir — in Übereinstimmung mit Klotz (838) — keine logisch zulässige, geschweige denn bindende Stütze für den rachitischen

Charakter der Schädelweichung als eines regelmäßigen rachitischen Anfangssymptomes erblicken. Selbst den von Hottinger (722) gebrachten anatomisch-histologischen Beweis möchten wir nicht als über jeden Zweifel erhaben anerkennen, denn auch dieser vermag nicht über die erwähnten Einwände gegen die rachitische Genese mancher isolierten Kraniomalacien hinwegzuhelfen. Es ist durchaus möglich, daß im Gegensatz zum angeborenen Weichschädel, d. h. zu den intrauterinen Verhältnissen, postnatal, hier vielleicht durch das stärkere Hineinspielen mechanischer Momente oder allein durch Altersbedingtheit weniger eine reine Osteoporose, sondern — wir brauchen nur an die bereits besprochenen Versuche W. Müllers hinzuweisen (S. 809) — auch Osteoidwucherung in der von Hottinger an den Schädelknochen besprochenen Art auf „unspezifischer“ Basis entsteht. Überdies fehlen im Material Hottingers gleichaltrige Kontrollen zu den „rachitischen“ Frühgeburten.

Unsere zusammenfassende Ansicht geht also dahin, daß wir eine nicht-rachitische postnatal entstandene Kraniotabes bei Frühgeburten, seltener bei jungen Säuglingen im ersten Trimenon, nicht in Abrede stellen, wenn wir auch zugeben, daß eine klare Entscheidung in dieser Streitfrage bisher noch nicht erbracht wurde. Für die Beurteilung antirachitischer, prophylaktischer und therapeutischer Verfahren dürfte sich demnach bei jungen Säuglingen, Frühgeburten das Symptom der Kraniotabes — dies ist die praktisch wichtigste Schlußfolgerung aus den obigen Darlegungen — nicht eignen, oder höchstens in Gemeinschaft mit anderen klinischen, blutchemischen, röntgenologischen Symptomen. Mit dieser Stellungnahme soll jedoch das häufige Vorkommen einer echtrachitischen Kraniotabes im Sinne ihrer ersten Beschreiber [Portal (1140), besonders Elsässer (329)] nicht geleugnet werden. Es ist sogar für die Diagnose, besonders wenn die röntgenologischen und blutchemischen Hilfsmittel entbehrt werden müssen, empfehlenswert jede Kraniotabes als echtrachitisch aufzufassen, allerdings nur unter stillschweigender Vernachlässigung rein wissenschaftlicher Prinzipien.

Die gemeinsame gegenseitige ergänzende Betrachtung der klinischen, röntgenologischen, blutchemischen Symptome führt außer bei der Kraniotabes auch bei einer Reihe anderer auf das Skelettsystem lokalisierter Merkmale zu wertvollen Aufschlüssen. So sprechen stärkere Grade einer Osteoporose, sofern sie rachitischen Ursprungs ist, weiterhin auch die bei solchen Osteoporosen häufig auftretenden Frakturen, Infraktionen, „Umbauzonen“ (Looser) für eine Störung im Blutchemismus, bei der keine oder nicht nur eine Hypophosphatämie, sondern allein oder vorherrschend eine Hypocalcämie besteht [Parsons (1096—1098)]. Dies läßt sich dann auch durch die blutanalytischen Daten belegen. Solchen „kalkarmen“ Formen der Rachitis begegnet man häufig bei atrophischen Zuständen, wie bei der Verdauungsinsuffizienz [Lehmann (898), Parsons (1097), Lehndorff-Mautner (899), Fanconi (350)], oft auch ohne eine klinisch und röntgenologisch sicher nachweisbare, für die Frührachitis sonst charakteristische Störung der endochondralen Ossification („Rachitis sine Rachitide“ — Verfasser). Auch die renale Rachitis liefert röntgenologische Bilder mit entsprechenden blutchemischen Daten, die im Sinne einer „kalkarmen“ Rachitis sprechen [Parsons (1096), Verfasser (553)]. Wir dürfen jetzt nachträglich, allein schon auf Grund der überlieferten klinischen und röntgenologischen Beschreibung annehmen, daß auch bei der Kriegshunger-

ostheopathie eine „kalkarme Form“ der Rachitis vorgelegen hat. Hierfür spricht die vorherrschend gewesene Osteoporose, sowie die Neigung zu Infraktionen, Spontanfrakturen, die vermutlich mehr Loosersche Umbauzonen als echte Kontinuitätstrennungen darstellten [s. die Literatur bei Beninde (85), Blencke (124), Edelmann (311), Fromme (418), Haß (585), Looser (927), Lubarsch (928), Simon (1342), Strohmann (1388), Wenckebach (1505) u. a.].

Die Osteopsathyrosis symptomatica, wie wir die seltene mit zahlreichen Frakturen einhergehende Rachitisform nennen, läßt sich in erster Linie ebenfalls nur auf Grund röntgenologischer und blutchemischer Daten von der echten idiopathischen Osteopsathyrosis (Lobstein, auch Osteogenesis imperfecta — Vrolik — genannt) trennen. Bei der rachitogenen Osteopsathyrosis besteht meist eine röntgenologisch nachweisbare Störung der enchondralen Ossification und eine veränderte Blut- Ca- und P-Verteilung [H. Meyer (1008)], während die echte Osteopsathyrosis die enchondrale Ossification ungestört läßt und einen normalen Blutchemismus aufweist [Friedmann (417), Key (818)]. Die rachitische Osteopsathyrosis ist einer antirachitischen Behandlung gut zugänglich [H. Meyer (1008)]; die echte Osteopsathyrosis verhält sich refraktär. Eine besondere von der rachitischen scharf zu trennende Form der Osteopsathyrosis symptomatica nur deswegen aufstellen, weil diese auf Rübensaft (+ Lebertran!) gut ansprechen soll [Czerny - Keller (251b)], erscheint Verfasser abwegig [vgl. auch Meyer (1008)].

Die Looserschen Umbauzonen, auch Aufhellungszonen genannt (Abb. 5), deren praktische Bedeutung in der neueren Rachitisliteratur nicht genügend betont wird, und die in der Regel mit Frakturen, Infraktionen gleichgesetzt werden, sind kein spezifisches rachitisches Merkmal. Man trifft sie gelegentlich auch bei Lues oder bei der echten Osteopsathyrosis an [vgl. Looser (926, 927)]. Dies steht mit dem Wesen der



Abb. 5. Floride Rachitis, Osteoporose und multiple Loosersche „Umbau“- (Aufhellungs) Zonen, diese z. T. (s. proximales Ulnaende) mit Kallus-Bildung in einem Falle von renaler Rachitis (György, 553).

Umbauzonen, das Looser in einer „schleichenden langsamen Kallusbildung innerhalb des Knochens, unter Einwirkung mechanischer Irritationen durch Verbiegung und kleine lokale Infraktionen“ erblickt, in guter Übereinstimmung. Nichtsdestoweniger bleibt ihre Kenntnis für die Diagnose der rachitischen Osteopathie von nicht zu vernachlässigendem Wert.

Auch für die Beurteilung der rachitischen Knochendeformitäten leistet die röntgenologische und die blutchemische Diagnose entscheidende Dienste. Knochenverkrümmungen zeugen nur dann für eine floride Rachitis, wenn sie gleichzeitig mit den entsprechenden röntgenologischen und blutchemischen Veränderungen vergesellschaftet sind. Sie können bei abgeheilter, inaktiver Rachitis (und Osteomalazie) längere Zeit, oft das ganze Leben hindurch bestehen bleiben, sich vielleicht infolge veränderter Wachstumstendenz der deformierten Knochen noch zum Teil verstärken, in anderen Fällen dagegen sich allmählich zurückbilden: Sie gehören dann als Restzustände in das Gebiet der Orthopädie und sollen im Rahmen dieses Berichts nicht behandelt werden. Andererseits vermögen aber gerade diese Knochendeformitäten, die Genua valga, vara, die Thoraxdeformitäten, die Kyphoskoliosen, das enge Becken, das sogar schon bei schweren Formen der Frührachitis zur Entwicklung gelangen kann [Czerny (251a), Hoffa (697)] und nicht nur als ein spätrachitisches oder osteomalacisches Symptom zu werten ist, die Wichtigkeit der planmäßigen allgemeinen Rachitisbekämpfung als eines der brennendsten sozialhygienischen Probleme der Gegenwart am schlagendsten vor Augen zu führen. Liefern doch die rachitischen Knochendeformitäten das reichste Material für die Krüppelheime und die Krüppelfürsorge.

Es darf indessen nicht außer acht gelassen werden, daß nicht jede Knochendeformität rachitischen Ursprungs sein muß. Auch die Lues, Osteopsathyrose können zu Knochendeformitäten, oft schwerster Art führen, ebenso auch besondere halbseitige Lungenerkrankungen (z. B. Empyem) zu nicht rachitischen Assymetrien des knöchernen Brustkorbes. Auch in bezug auf die bekannten Haltungsanomalien der Schulkinder und der Adoleszenten, auf die Kyphosen, Kyphoskoliosen gewinnt in der letzten Zeit die Anschauung an Boden, daß sie nicht spezifisch-spätrachitischer, vielmehr besonderer unspezifischer Natur sind [s. die einschlägige Literatur bei Wieland (1518), Klotz (835), Rabl (1159a)]. So haben sich antirachitische Verfahren bei der Therapie dieser Zustände als unwirksam erwiesen; auch blutchemische Veränderungen wurden bei ihnen bisher nicht beobachtet [J. Wolf (1553)]. Ob bei ihrer Entstehung kongenitalen besonderen Anomalien [Keilwirbel, Defekte, Wirbel- oder Rippenverschmelzung, numerische Variationen — Schultheis, Böhm siehe bei Wieland (1518)] oder ausschließlich einer unphysiologischen Belastung, gepaart mit verstärktem Wachstum der Wirbel [Maaß (939)], oder aber — was neuerdings in sehr eindrucksvoller Weise durch Rabl (1159a) in Anlehnung an die in der modernen orthopädischen Literatur besonders beachteten Theorien von v. Meyer, Heuer, Farkas ausgeführt wurde — einer früher durchgemachten Rachitis mit der in ihren verschiedenen Teilen stark diskongruent veränderten Wachstumstendenz der Wirbel, die übergeordnete pathogenetische Bedeutung zukommt, ist eine heute noch unentschiedene Frage. Würde es sich in der Zukunft herausstellen, daß ein rachitischer Prozeß auch nach seiner Abheilung in den Knochen, insonderheit in den Wirbeln, vielleicht auch in den Becken-

knochen Spuren hinterläßt, die dann später zu solchen unspezifischen Deformitäten Anlaß geben, so könnte sich eine erfolgreiche allgemeine Prophylaxe der Rachitis auch in dieser Richtung günstig auswirken. Bezüglich der Zähne dürfte dieser Beweis nach den Untersuchungen von M. Mellanby (1001 bis 1005), auf die wir noch ausführlicher eingehen werden, allem Anschein nach als bereits erbracht gelten.

Die Rachitis als eine allgemeine Stoffwechselstörung kann außer dem Skeletsystem auch andere Organe und Gewebe befallen. Spezifische und diagnostisch auf Grund der besprochenen Verfahren mit einwandfreier Sicherheit verwertbare Merkmale stellt jedoch nur die Störung der Ossification dar. Wir halten es für unzulässig, Merkmale wie die Muskelatonie, pathologische Abweichungen in der nervös-psychischen Entwicklung, die schon Elsässer¹ (329) wohl bekannt, neuerdings durch Czerny (251a), Karger (806) in ihrer Gesamtheit als „cerebrale Rachitis“ bezeichnet wurden, eine von den Knochensymptomen getrennte Stellung in der Klinik der Rachitis einzuräumen. Allein die tetanischen Übererregbarkeitszeichen stellen einen abgerundeten und innerhalb gewisser noch näher zu erörternden Grenzen selbständigen Symptomenkomplex auf dem Boden der rachitischen Störung dar. Nie gelingt es, weder bei der Tetanie noch bei den unspezifischen nervös-psychischen Symptomen der „cerebralen Rachitis“ oder bei der Muskelatonie, die rachitische Osteopathie auf dem Umwege über die erwähnten, nicht im Skelet lokalisierten Störungen zu heilen. So wird z. B. durch Massage die Muskelatonie, die mangelhafte Statik und Motorik, d. h. die „cerebrale Rachitis“ im Sinne Czernys meist sehr günstig beeinflußt ohne Förderung der Ossification [Gallbraith (426, 427), Wimmerberger (1536)]. Umgekehrt dagegen führt jede erfolgreiche antirachitische Therapie nicht nur zur Behebung der Knochenstörung, sondern auch zur Rückbildung der übrigen unspezifischen Symptome. Wir kennen kein antirachitisches Verfahren, für das diese These nicht gelten würde. Wir halten dementsprechend, auch mit Rücksicht auf die Beurteilung einer eingeleiteten antirachitischen Therapie, unsere auf das Skeletsystem und den Blutehemismus bezogenen diagnostischen Kautelen, als zuverlässig und völlig ausreichend. Wenn in der letzten Zeit von verschiedener Seite darauf hingewiesen wird [Reyher (1179), Aron (38)], daß mit der Heilung der Ossificationsstörung die Rachitis noch nicht geheilt ist, sondern auch der allgemeine Körperzustand, die Resistenz, die psychische Entwicklung eine vollkommene Restitutio ad integrum aufweisen muß, so möchten wir uns dieser Ansicht nicht anschließen. Unseres Erachtens ist mit der völligen Heilung der Knochenveränderung der rachitische Prozeß als solcher restlos behoben. Die allgemeinen unspezifischen Symptome, die Resistenzschwäche usw. gehören ebensowenig zur rachitischen Erkrankung, wie z. B. die Rekonvaleszenz mit ähnlichen Merkmalen nach einer langdauernden, jedoch selbst schon anatomisch abgeheilten Pneumonie.

Eine Reihe weiterer häufiger Begleitsymptome der Rachitis, wie z. B. die Störung der Hämatopoese [Benjamin (86, 87), Dick (274), Marfan (977 bis 979, 981), Stransky-Wittenberg (1386)] die Lymphdrüsen-, Tonsillen-,

¹ „Sie fangen später an zu lachen, mit Augen und Ohren aufzumerken, mit anderen scherzen, ihre Hände zum Greifen und Halten zu gebrauchen, allein zu sitzen, selbständig zu spielen“ (Elsässer im Jahre 1843).

Milzschwellungen, die v. Jaksch - Hayemsche Anämie, stehen mit dem rachitischen Krankheitsprozesse in keiner direkten Beziehung. Eine antirachitische Behandlung läßt diese Veränderung unbeeinflußt. Auch hier erweisen sich unsere diagnostischen Methoden als ausreichend und zuverlässig.

b) Tetanie.

Die Tetanie, soweit sie ein Teilproblem der Rachitis darstellt, entsteht auf dem Boden der Rachitis. In dieser Hinsicht stützt sich die Diagnose der Tetanie indirekt auf die erörterten rachitischen Merkmale. Nur in verhältnismäßig seltenen Fällen, so hauptsächlich bei ganz jungen Säuglingen in den ersten 4 Lebensmonaten kann die Tetanie, meist in Form von eklamptischen Krämpfen [„Früheklampsie“ — Finkelstein (364), Nassau (1043, 1044), Rosenstern (1223)] die rachitische Stoffwechselstörung gewissermaßen einleiten, so daß klinisch, röntgenologisch wahrnehmbare Knochenveränderungen zu diesem Zeitpunkt gar nicht vorliegen können. Diese folgen dann der ersten Krampfmanifestation in weitem Abstände. Faßt man die auch noch durch blutchemische Daten gestützte tetanische Früheklampsie als das sichere Zeichen einer floriden rachitischen Grundstörung auf, so stellt sie nicht nur eine „Tetania sine rachitide“, sondern auch eine „Rachitis sine rachitide“, wie wir sie z. B. bei der Verdauungsinsuffizienz kennen gelernt haben, dar. Tatsächlich begegnet man tetanischen Krampfmanifestationen oft auch bei dieser letzteren Krankheit, ohne sichere rachitische Begleitsymptome [Vollmer - Serebrijski (1466)].

Die Tetanie kann sich nicht nur mit der Frührachitis, sondern ebenso auch mit spätrachitischen und osteomalacischen Zuständen kombinieren [v. Frankl-Hochwarth (390), neuerdings Krajewska (854), Hutchison (761), Hutchison - Stapleton (763) u. a.]. Das häufig beobachtete Auftreten von Tetanie bei den Kriegs- und Hungerosteopathien [Schlesinger (1278)] könnte in diesem Sinne als eine weitere, wenn auch nicht unbedingt stichhaltige Stütze für die echt rachitisch-malacische Natur dieser Knochenveränderung gewertet werden.

Bei der langen Latenzzeit der Spätrachitis, insbesondere der Malacie, können hier tetanische Manifestationen häufiger als bei der infolge des starken Knochenwachstums viel rascher mit sichtbaren Veränderungen einhergehenden Frührachitis ohne sichere Knochensymptome verlaufen. So halten wir es für möglich, daß die benannte idiopathische Tetanie der Schuster, Schneider, Tischler u. a. diese sog. Arbeiter- (Handwerks-) Tetanie, die sich in ihren ätiologischen Bedingungen mit denen der Rachitis gut deckt, rachitischen Ursprungs ist.

Bei der direkten Diagnose der Tetanie als einer in ihrer äußeren Erscheinungsform selbständigen nosologischen Einheit bedient man sich der zugehörigen spezifischen klinischen und blutchemischen, sowie der elektrophysiologischen Merkmale. Wichtig ist die Trennung in die Krampfbereitschaft (Spasmophilie) mit ihren latenten Zeichen der nervösen Übererregbarkeit (latente Tetanie), und in die manifeste Tetanie, die sich durch das Auftreten von Krampfsymptomen äußert.

Die blutchemischen Daten der verschiedenen Tetaniefornen sind keineswegs völlig identisch. Bei der mit der rachitisch-malacischen Stoffwechselstörung in Beziehung stehenden Tetanie stellt die Hypocalcämie die diagnostisch brauchbarste blutchemische Veränderung dar [Howland-Marriott

(728), Brown - Mc Lachlan - Simpson (178), Kramer - Tisdall - Howland (855), Verfasser (521), Blühdorn, Thyssen (142), Nourse - Smith - Hartman (1069), Woringer (1554), Drucker (290) u. a.]. Sowohl das latente, wie auch das manifeste Stadium gehen mit einer Abnahme des Serumkalkgehaltes einher. In einer größeren Untersuchungsreihe kam Verfasser (550) zu folgenden Mittelwerten:

Manifeste Tetanie	Ca = 5,9 mg ⁰ / ₀
Latente Tetanie	Ca = 6,8 mg ⁰ / ₀
Normale Säuglinge	Ca = 10,2 mg ⁰ / ₀

Durch eine besondere Konstanz sind indessen nur die Normalwerte ausgezeichnet, bei der tetanischen Stoffwechselstörung bewegen sich dagegen die stets erniedrigten Serumkalkwerte von Fall zu Fall innerhalb weiter Grenzen. Wir können bei manifester Tetanie ebenso hohe Kalkzahlen im Serum nachweisen wie im latenten Stadium und umgekehrt bei latent tetanischen Säuglingen werden häufig auffallend niedrige Kalkwerte beobachtet. Wenn auch im Durchschnitt die Hypocalcämie bei manifester Tetanie — wie dies auch aus den obigen Mittelwerten eindeutig hervorgeht — viel stärker ausgeprägt zu sein pflegt, als im latenten Stadium, so dürfte als Kriterium für den Intensitätsgrad der tetanischen Störung die Höhe des Serumkalkspiegels nur mit Vorbehalt zahlreicher Ausnahmen gelten.

Die definitive Heilung der Tetanie setzt stets eine Rückkehr der Kalkwerte zur Norm, d. h. eine Ausglei chung des gestörten Blutchemismus voraus. Die tetanische Hypocalcämie ist somit mit der rachitischen Hypophosphatämie auf die gleiche Stufe zu setzen und stellt — obgleich zunächst nur in Form eines Symptoms — den ersten sicherlich stichhaltigen Beweis für unsere Ausgangsthese dar: Die Tetanie ist eine allgemeine Stoffwechselstörung.

Auch bei der „idiopathischen“ und die malacischen Knochenveränderungen begleitenden Tetanie der Erwachsenen besteht nach den vorliegenden, allerdings noch spärlichen Berichten eine Hypocalcämie [Miles - Chi - Tung Feng (1012), eigene Beobachtungen].

Nicht jede Form der genetisch verschiedenen Tetanien geht mit einer Hypocalcämie einher. So vermißt man die Serumkalkerniedrigung, wie wir es noch sehen werden, bei der sog. Hyperventilationstetanie und bei der Magentetanie. In außerordentlich seltenen Ausnahmefällen, über die z. B. wir im eigenen sehr reichhaltigen Material nicht verfügen, kann auch bei der Säuglingstetanie die Hypocalcämie ausbleiben oder nur sehr wenig ausgeprägt sein [Anderson - Graham (33), Griffith (509), Scott - Usher (1306)]. Möglicherweise gehören diese Fälle gar nicht in die Gruppe der „rachitogenen“ Tetanien, die für uns im Zusammenhang mit den rachitischen Osteopathien allein von Interesse sind. Eine Hypercalcämie schließt unter allen Umständen überhaupt jede Tetanie out. Die durch Duken bei einem Fall von renaler Rachitis beobachteten (296), klinisch latent tetanischen Symptome mit einer gleichzeitig gehobenen Serumkalkzahl von 16 mg⁰/₀ (!) sind nur so zu erklären, daß sie entweder nicht echt tetanischer Natur waren, oder aber die Serumkalkbestimmung eine fehlerhafte war.

Die von Collip und Clark (232) bei durch Epithelkörperchenhormonüberdosierung erzielter Hypercalcämie beschriebene Guanidinvergiftung dürfte nicht mehr eine Guanidintetanie, wie wir sie nach Guanidingaben zu sehen gewohnt sind¹, sondern nur noch eine

¹ Siehe auch S. 873.

spezifische Guanidinintoxikation gewesen sein. Auch durch andere antitetanische Mittel können die tetanischen Begleitsymptome nach Guanidingaben zum Verschwinden gebracht werden, ohne jedoch dadurch die eigentliche tödliche Vergiftung günstig beeinflussen zu können [György - Vollmer (526)].

Der analytisch bestimmte Gesamtkalk umfaßt verschiedene Fraktionen; neben dem freien, ionisierten, auch einen inaktiven Anteil. Vom physikochemischen Standpunkte aus kommt eine physiologische Wirkung nur den aktiven Kalkionen zu. Da wir eine brauchbare, leicht ausführbare Methode zur Bestimmung dieser Fraktion zur Zeit noch nicht haben, müssen wir uns in der Klinik mit der Erfassung der Gesamtkalkzahl begnügen.

Bei der Beziehung der Tetanie zur Rachitis dürften Serumphosphatanalysen ein besonderes Interesse für sich beanspruchen. An Stelle der zu erwartenden rachitischen Hypophosphatämie findet man bei infantiler Tetanie in der Regel normale Werte [Iversen - Lenstrup (773), Kramer - Tisdall - Howland (855), Verfasser (521), Scheer - Salomon (1257) u. a.]. Der Mittelwert betrug in eigenen Untersuchungen bei der manifesten Tetanie 5,0 mg⁰/₀, im latenten Stadium 4,5 mg⁰/₀ gegen 5,1⁰/₀ in der Norm. In etwa 20⁰/₀ der Fälle wurden auch niedrigere Phosphatzahlen nachgewiesen, die aber im Mittelwert durch einen entsprechenden Prozentsatz an Fällen mit erhöhtem Serumphosphatgehalt kompensiert werden und so nicht mehr in Erscheinung treten. Die Zunahme der Serumphosphate ist nach den obigen Zahlen im manifesten Stadium stärker ausgeprägt als im latenten Stadium. Gehen wir von der Annahme aus, daß die Tetanie auf dem Boden der Rachitis entsteht, so könnte man bei der Tetanie von einer allmählich fortschreitenden, gegenüber der Norm nur relativen Phosphatstauung sprechen [Verfasser (521)]. An Stelle der rachitischen Hypophosphatämie treten normale, oft sogar leicht erhöhte Phosphatzahlen. Gegenüber den ursprünglich rachitischen Werten könnte übrigens auch ein erniedrigter Phosphatspiegel schon eine Erhöhung bedeuten. In den seltenen Fällen von infantiler Tetanie, bei denen die Tetanie die rachitische Stoffwechselstörung gewissermaßen einleitet, die also klinisch nachweisbare rachitische Symptome nicht zeigen, werden fast gesetzmäßig erhöhte Serumphosphatwerte ermittelt [Powers (1149), Freudenberg - György (414), Tezner (1420)].

Bei der idiopathischen Tetanie der Erwachsenen so bei der Arbeits-, Graviditäts-, Maternitätstetanie besteht nach Elias - Spiegel, Elias - Weiß (320) gleichfalls eine meist starke Erhöhung der sog. säurelöslichen Phosphatfraktion im Serum, die zum größten Teile auf die anorganischen Phosphate bezogen werden muß. Bei klinisch deutlich entwickelter Begleitosteomalacie besteht auch bei der Tetanie der Erwachsenen meist keine absolute Phosphatstauung [Miles - Chi - Tung Feng (1012)].

Der Quotient $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$, den wir aus den Serumkalk- und Phosphatzahlen bilden [Verfasser (521)], nimmt, wie wir es schon angedeutet haben, bei Tetanie gegen die Norm ab (von 1,95 auf 1,2), bei florider unkomplizierter Rachitis dagegen deutlich zu. In der Produktgröße $\text{Ca} \times \text{P}$ [Howland - Kramer (730)] verwischt sich der Unterschied zwischen Rachitis und Tetanie: Sie zeigt sowohl bei Rachitis, wie bei Tetanie in der Regel erniedrigte Werte. Nur bei absolut

erhöhten P-Zahlen kann diese Abnahme, trotz des gleichzeitig gesenkten Kalkspiegels, ausbleiben (s. auch S. 821).

Die übrigen blutchemischen und stoffwechselchemischen Merkmale der Tetanie eignen sich entweder wegen technischer Schwierigkeiten ihrer Ausführung, oder aber — und dies vielmehr — wegen ihrer geringen Spezifität kaum für praktisch-diagnostische Zwecke.

Für die Diagnose der Tetanie genügen in der Regel allein schon die klinischen und elektrophysiologischen Daten. Die Serumkalk- und Phosphatzahlen brauchen nur in Zweifelsfällen zur Ergänzung der klinischen und elektrophysiologischen Befunde herangezogen werden.

Unter dem elektrophysiologischen Befund verstehen wir die zahlenmäßige Feststellung der elektrischen Nervenerregbarkeit, des bekannten Erbschen Phänomens. Bei tetanischen Zuständen, sowohl im latenten wie im manifesten Stadium, besteht eine erhöhte elektrische Erregbarkeit der peripherischen Nerven. Diese äußert sich in einer mehr oder minder starken Senkung der Reizschwelle für sämtliche Werte, d. h. sowohl für die Kathoden- wie die Anodenschließungs- und Öffnungszuckungswerte. Die kausale Beziehung dieser Erregbarkeitssteigerung zur Tetanie geht schon aus der Tatsache hervor, daß bei Heilung die „Zuckungsformel“ sich rasch wieder der Norm nähert.

Für diagnostisch klinische Zwecke eignet sich die Bestimmung der K.Ö.Z. am besten [Thiemich, s. (1422)]. Werte, die unter 5 M.A. liegen, zeigen eindeutig die tetanische Krampfbereitschaft an. Hier hat sich diese scharfe Grenzziehung bei 5,0 M.A. in der Praxis gut bewährt. Bei der weiten Entfernung, die die K.Ö.Z.-Werte für Norm und Krankheit trennt, ist die Entscheidung, ob im gegebenen Falle eine wahre Erregbarkeitssteigerung anzunehmen sei, viel leichter zu treffen, als bei den anderen Zuckungswerten, die eine Trennung zwischen Norm und Krankheit nicht mit der erforderlichen Eindeutigkeit erkennen lassen.

Die erhöhte elektrische Erregbarkeit ist ein meist ausreichendes, aber kein unerläßliches Kriterium der Tetanie. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist sie konstant, während der ganzen Krankheitsdauer vorhanden; in anderen seltenen Fällen weist sie dagegen unregelmäßige Schwankungen mit völlig normalen Werten auf, so z. B. meist bei der sog. „Früheklampsie“. In der Regel besteht jedoch ein durchgreifender Parallelismus zwischen der Schwere der klinischen Manifestationen einerseits und der Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit andererseits. Bei schwerer Tetanie sind K.Ö.Z. = 1,0—2,0 M.A. die Norm. Die gegensätzlichen Beobachtungen Ulmers (1442) sind als Ausnahme zu betrachten.

Das Fehlen des Erbschen Symptoms, zumindest bei einer einmaligen Untersuchung, gibt uns keine Berechtigung, die Tetaniediagnose a limine abzulehnen. Hier müssen die weiteren spezifischen klinischen und blutchemischen Symptome, wie auch Wiederholungen der elektrischen Erregbarkeitsprüfung zur Klärung herangezogen werden.

Die unkontrollierbaren Veränderungen des Hautwiderstandes, die bei der üblichen Versuchsanordnung die absolute Höhe der erhaltenen „Zuckungswerte“ stark zu beeinflussen pflegen, lassen sich durch Einschaltung großer Widerstände in den äußeren Stromkreis und durch Untersuchung bei hoher Klemmenspannung, wie es zuerst von Gärtner, dann von Gildemeister angegeben wurde (vgl. auch Salge) in weitgehendem Maße ausschalten (Freise-Schimmelpfeng). Man erhält dann bei dieser Versuchsanordnung

den wahren Wert für die K.S.Z. Diese etwas komplizierte Untersuchungsmethode hat sich jedoch bisher nicht eingebürgert.

Die elektrophysiologischen Grundlagen des Erbschen Symptoms sind in neuerer Zeit von französischer Seite einer scharfen kritischen Analyse unterzogen worden. So beruht nach Weiß, Lapique u. a. [s. Turpin (1439)] die Pflügersche Zuckungsformel auf falschen Voraussetzungen, weil sie die Einwirkungszeit vernachlässigt. Die von Lapique eingeführte Zeitkonstante (Chronaxie) gestattet einen tieferen Einblick in das Wesen veränderter Erregbarkeit. Bestimmt man die Chronaxie, so erhält man die Zeit, die ein Strom von der Intensität der doppelten Rheobase (Rheobase-Kathodenschließungszuckungsschwelle) benötigt, um eben eine sichtbare Zuckung hervorzubringen.

Tabelle nach György-Stein (555).

Nr.	Datum (1928)	Name, Alter, Geschlecht	Klinische Symptome der Tetanie	Serum-		K. Ö.Z.	Chronaximetrische Untersuchung			Behandlung
				Ca mg%	P (an-org.) mg%		Nerv, Muskel	Rheobase in Volt	Chronaxie in $\frac{1}{1000}$ sek. (σ)	
1	27. I.	Limbeck ♂ 8 Mon.	Krämpfe, Laryngospasmen Fac. ++, Per. ++ Ø	6,4	4,3	2,1	N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	28 52	0,3 0,4	Bestrahlte Milch
	29. II.			10,8	4,8	>5,0	N. ulnaris M. inteross. II M. flexor. carpi uln.	32 68 60	0,2 0,25 0,2	
2	28. II.	Schmitt ♂ 2 Jahre	Tetanische Krämpfe Fac. +, Per. + Ø	5,6	5,6	1,3	N. ulnaris M. flexor. carpi uln. M. flexor. dig. sub. N. facialis, ob. Ast	22 20 20 24	1,4 1,7 1,7 2,0	Vigan- tol
	27. IV.			10,8	5,5	>5,0	N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	56 48	0,18 0,18	
3	16. III.	Seel ♀ 21 Mon.	Fac. +, Per. + Keinmanifesten Symptome Ø	7,6	3,0	0,6	N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	44 44	0,38 0,4	Vigan- tol
	1. V.			—	—	>5,0	N. radialis N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	46 72 72	1,0 0,2 0,16	
4	27. III.	Moser ♀ 8 Mon.	Fac. +, Per. + Eklamptische Krämpfe (Spas- mus nutans) Ø	7,8	2,2	1,9	N. ulnaris M. add. policis M. flexor. carpi uln.	50 54 48	0,8 1,0 0,6	Vigan- tol
	1. V.			10,5	5,1	>5,0	N. ulnaris M. add. policis M. flexor. carpi uln.	60 80 —	0,24/0,2 0,3 0,26	
5	4. V.	Fleck ♀ 19 Mon.	Tetanische Eklampsie Fac. +, Per. + Ø	7,6	3,6	4,6	N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	38 44	0,4 0,6	Vigan- tol
	24. V.			11,0	6,5	>5,0	N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	64 70	0,19 0,19	
6	12. V.	Freiseis ♀ 3 Mon.	Laryngospasmus Fac. +, Per. + Ø	6,5	4,5	1,0	N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	22 28	0,9 1,0	Vigan- tol
	28. VI.			10,7	5,3	>5,0	N. ulnaris M. flexor. carpi uln.	70 76	0,16/0,20 0,16	

Die Chronaxie ordnet die verschiedenen Muskeln, deren elektrische Erregbarkeit den gleichen Gesetzen wie die der Nerven unterliegt, und Nerven in bestimmte Gruppen ein. Die Synergisten, wie überhaupt Muskeln gleicher Funktion weisen die gleiche Zeitkonstante auf. Der Muskel und sein Nerv haben unter physiologischen Verhältnissen die gleiche Chronaxie (*loi de l'isochronisme*), was man auch so ausdrücken kann, daß zwischen Muskel und zugehörigem Nerv Resonanz bestehen muß. Bei Neugeborenen und noch im ersten Lebensmonat ist die Chronaxie im Verhältnis zu den bei Erwachsenen gefundenen Normalwerten auf das $1\frac{1}{2}$ bis 10fache verlängert. Die Werte fallen etwa bis zum sechsten Monat schnell, dann langsam zu denen der Erwachsenen herab und erreichen an den Nerven im 8.—9. Lebensmonat ihren Endwert [Bourguignon (160)]. Dieser Zeitpunkt ist jedoch individuell sehr verschieden [György-Stein (555)]. Kinder, die sich langsam entwickeln, die spät anfangen sich aufzurichten und koordinierte Bewegungen auszuführen, haben einen späteren Zeitpunkt dieser Umwandlung, in der sich demnach zu einem Teil die ganze Entwicklungsgeschwindigkeit ausspricht.

Die zu tetanischen Krämpfen neigende Muskulatur weist sowohl im latenten, wie noch stärker im manifesten Stadium einen erhöhten Zeitbedarf, eine verlängerte Chronaxie auf [Bourguignon (160, 162), Lesné-Turpin-Guillaumin (909, 910), György-Stein (555)]. Man könnte auch sagen, sie ist imstande, von dem ihr dargebotenen Reiz mehr auszunutzen. Die letztere Ausdrucksweise charakterisiert die biologische Eigentümlichkeit im Falle der Tetanie besonders treffend und macht die Krampfkontraktion als Effekt übermäßiger Nutzung eines Reizes verständlicher. Gleichzeitig findet man verminderte Intensitätsschwellen (niedrige Rheobasen). Denn nun kann, weil ein Reiz über längere Zeit wirksam ist, an Intensität gespart werden. Außer dem Steigen der Chronaxie und einem Fallen der Rheobasenwerte besteht bei Tetanie auch ein Heterochronismus zwischen Muskel und zugehörigem Nerv, der jedoch meist innerhalb enger Grenzen bleibt, und die Relation 1 : 2 nie übersteigt. Bei Heilung der Tetanie erreichen die Chronaxie und die Rheobase wieder normale Werte. Die genaue Bestimmung der Rheobase ist infolge zahlreicher möglicher Fehlerquellen mit viel größeren Schwierigkeiten verbunden als die der Chronaxie. Auch aus diesem Grunde dürfte die Chronaxie ein sichereres Zeichen der veränderten Erregbarkeit sein, als die Schwelle der K.S.Z. oder der K.Ö.Z. Dies geht auch aus den in der vorstehenden Tabelle mitgeteilten Daten hervor [György-Stein (555)]. Mit Vereinfachung der heute noch für den gewöhnlichen klinischen Betrieb wenig geeigneten chronaximetrischen Methode wird ihr praktischer Wert für die Tetanie-Diagnose erheblich zunehmen. Ihre ausführliche Besprechung dürfte indessen jetzt schon im Hinblick auf ihre theoretische, in klinischen Kreisen noch nicht genügend gewürdigte Bedeutung gerechtfertigt sein.

Die tetanische Übererregbarkeit der Nerven kann nicht nur elektrisch, sondern auch rein mechanisch, durch Beklopfen geprüft werden. Dieser geringe Reiz genügt, um nicht nur im manifest, sondern bereits im latent tetanischen Stadium das zugehörige Muskelgebiet in Kontraktion zu bringen. Die bekanntesten hierher gehörigen Symptome sind das Facialis- (Chvostek), Peroneus- (Lust), Radialis-, das Schlesinger-Poolsche Bein- und das Trousseau'sche Armphänomen. Während beim Facialis-, Peroneus- und Radialisphänomen

die mechanische Übererregbarkeit der Nerven in der Form von kurzdauernden Zuckungen erscheint, gehen das Trousseau'sche und das Schlesinger-Pool'sche Beinphänomen bereits mit Dauerspasmus einher. Die zwei letzteren Symptome stellen auch einen höheren Grad von Übererregbarkeit dar und werden seltener bei latenter Tetanie als bereits mit verschiedenen manifesten Erscheinungen vergesellschaftet beobachtet.

Für die Diagnose eines latent-tetanischen Zustandes reicht die Bestimmung der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit meist vollkommen aus. In gewissen Fällen müssen jedoch auch die blutchemischen Daten zur sicheren Entscheidung herangezogen werden, denn es gibt auch Zustände von unspezifischer mechanischer und elektrischer Übererregbarkeit der Nerven. So trifft man sehr häufig bei älteren Kindern, meist im Schulalter oder bei Erwachsenen ein mehr oder minder starkes Facialisphänomen, noch häufiger und auch schon früher ein positives Peroneusphänomen an, mit oder ohne Zeichen elektrischer Übererregbarkeit bei gleichzeitig völlig normalem Serulkalk- [J. Handowsky (571), Anderson-Graham (33), Mosse (1029), Lombardi (924) u. a.] und Phosphat Spiegel [Graham-Anderson (33)]. Mit der Mehrzahl der Autoren [Escherich (340), Gött (478), Aschenheim (39), Lust (938), Nassau (1044), Anderson-Graham (33), Verfasser (550) u. a.] möchten wir dieses Spät-facialisphänomen, in Abwesenheit sonstiger spezifischer, insbesondere blutchemischen Begleitsymptome einer besonderen abwegigen („tetanoiden“) Konstellation im Gesamtnervensystem, die mit der Tetanie nichts gemein zu haben braucht, unterstellen [vgl. in erster Linie Behrendt-Freudenberg (76), Behrendt-Hopmann (78)].

Eine unspezifische elektrische und mechanische Übererregbarkeit der Nerven und Muskeln wird auch bei Neugeborenen sehr häufig beobachtet. Die bereits erwähnte, entwicklungsgeschichtlich sehr bemerkenswerte verlängerte, sozusagen „pseudotetanische“ Chronaxie bei normalen Neugeborenen macht uns bereits verständlich, daß bei Neugeborenen „tetanoide“ Symptome vorkommen können. Wir sind geneigt, diese von mancher Seite als echte angeborene Tetanie [Kehrer (813), Niderehe (1050), Peiper (1110)] gedeuteten Zustände als unspezifische aufzufassen. Eine sichere echte, blutchemisch kontrollierte „angeborene Tetanie“ ist bisher nicht beobachtet worden. Sogar die neugeborenen Kinder tetanischer Mütter können sowohl klinisch, wie auch blutchemisch normale Verhältnisse aufweisen [Netter, Ribadeau-Dumas-Fouet, (1183)].

Ebenso wie die rachitische Grundstörung tritt auch die Tetanie meist nach dem Ablauf des ersten Trimenons, nur gelegentlich früher, so auch schon im 2. Lebensmonat in Erscheinung [B. Wolf (1550, 1551), Nassau (1043), Powers (1149), Tezner (1420)].

Im manifest-tetanischen Stadium kommt es zu krisenhaften, rasch vorübergehenden tonisch-klonischen Krämpfen (Eklampsie, Laryngospasmus, Atmungskrämpfe, Herztetanie) oder aber auch zu Dauerecontracturen (Carpopedalspasmen, Contracturen im Bereich des Verdauungstraktes, der Harnblase, Dauerspasmus der mimischen Gesichtsmuskulatur, die zum sog. Tetaniegesicht führen usw.). Diese manifest-tetanischen Symptome sind in der Regel so charakteristisch (z. B. die Carpedalspasmen, Geburtshelferhand), daß sie die Diagnose der Tetanie auch ohne Berücksichtigung der im manifest-tetanischen Stadium naturgemäß weiter bestehenden latent-tetanischen Merkmale

der mechanischen und elektrischen Nervenübererregbarkeit oder der blutchemischen Daten gestatten. In gewissen Ausnahmefällen dürfte aber eine Ergänzung der diagnostisch verwertbaren Daten erwünscht sein. So können im Verlaufe einer Keuchhustenerkrankung bei Säuglingen Krampferscheinungen auftreten, die, wie z. B. das „Ziehen“, an tetanische Manifestationen erinnern. Auch bei organischen Hirnerkrankungen, so bei M. Little und Hydrocephalus kommt nichttetanischer Laryngospasmus vor [Thiemich (1422)]. Gleichzeitig bestehen aber dann meist noch andere Bulbär- und Pseudobulbärsymptome (Schluckstörungen, Störungen der Zungenbewegung, beständiges Vorstrecken der Zunge) und fast regelmäßig tiefe Idiotie. Hier beruht der Spasmus

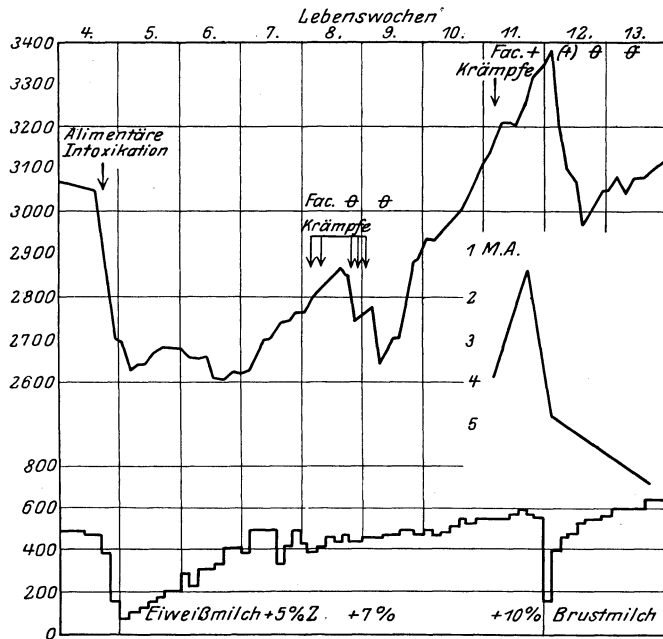


Abb. 6. Früh tetanie. Eklamptische Form in der Reparation einer alimentären Intoxikation. Krämpfe als erstes Zeichen. Erst 3 Wochen später elektrische und mechanische Übererregbarkeit (Nassau, 1044).

vermutlich auf Störungen der Kehlkopfinnervation. Der Blutehemismus und die mechanisch-elektrische Erregbarkeit der peripherischen Nerven weisen keine Abweichung von der Norm auf (eigene Beobachtungen).

Indessen können gelegentlich auch bei einer spezifisch-tetanischen Krampfäußerung, so fast ausnahmslos bei der bereits besprochenen „Früh eklampsie“, die latent-tetanischen Zeichen fehlen. Sie treten dann oft erst nach Abklingen der manifesten Tetanie, nach Tagen und Wochen in Erscheinung (Abb. 6). Hier kann dann die richtige Diagnose meist nur auf Grund der regelmäßig nachweisbaren Hypocalcämie als Begleitsymptom gestellt werden (Powers, 1143, Vollmer-Serebrijski, 1466, eigene Beobachtungen). Die wahre Natur mancher spastischen Zustände im Bereiche der glatten Muskulatur (Darmtrakt, Bronchialmuskulatur) kann ebenfalls oft nur mit Hilfe der chemischen Blutanalyse erkannt werden. Für die sichere Beurteilung und Bewertung

antitetanischer Verfahren ist die Berücksichtigung der latent-tetanischen und der blutchemischen Daten unerlässlich.

Ätiologie.

Da die Tetanieform, die für uns im Zusammenhang mit der Rachitis von Interesse ist, auf dem Boden der Rachitis entsteht, oder anders ausgedrückt, nur eine besondere Phase der übergeordneten rachitischen Stoffwechselstörung darstellt, so darf daraus logisch gefolgert werden, daß sich die Ätiologie dieser Tetanie mit der der rachitisch-malacischen Osteopathien zumindest in den Hauptbedingungen decken muß.

Untersucht man die geographische Verteilung der Rachitis (Osteomalacie) und Tetanie in unseren Zeiten, so gelangt man zu sehr beachtenswerten und vom Standpunkt der ätiologischen Forschung auch zu sehr aufschlußreichen Ergebnissen. So weist schon Escherich (340) auf die auffallende Tatsache hin, daß die Tetanie fast nur in Gegenden beobachtet wird, in denen auch Rachitis heimisch ist. Iwamura [zit. nach Aschenheim (39)] fand im von Rachitis fast völlig verschonten Japan nur im kleinen Bezirk von Toyokamen, wo auch Rachitis vorkommt, echte Tetanie mit katodischer Übererregbarkeit. Die stärkste Rachitismorbidität finden wir zwischen dem 40. bis 60. Breitengrad der nördlichen Erdhälfte, d. h. in den Erdteilen, die in die mäßige klimatische Zone fallen. In tropischen, sowie in arktischen Gebieten kommt Rachitis entweder überhaupt nicht, oder aber nur selten — in den Tropen dann meist nur während der Regenperiode [Brooke (174), Caspari (206)] — und in milder Form vor. Sowohl quantitativ wie auch qualitativ am stärksten befallen sind große Industriestädte in England, in Deutschland, in Amerika usw. So sieht man in den Oststaaten Nordamerikas mit vorwiegender Industrietätigkeit viel mehr Rachitis als in den weniger besiedelten, mehr landwirtschaftlichen Bezirken der mittleren Staaten. Im Westen blüht dann die Rachitis wieder auf. Es wäre aber durchaus verfehlt, diese Vorkommnisse zu verallgemeinern und daraus eine Rachitisimmunität der ackerbautreibenden Landbevölkerung postulieren zu wollen. In manchen Teilen Europas sieht man bei den Landkindern häufig sehr schwere rachitische Veränderungen. In Süditalien, in Spanien, in der Türkei, d. h. in Gebieten, die schon unterhalb des 40. nördlichen Breitengrades liegen, wird die Rachitis meist wiederum nur in den Städten (z. B. Neapel, Konstantinopel) beobachtet. In der südlichen Erdhälfte kommt der Rachitis keine besondere Bedeutung zu. Vielleicht liegt das daran, daß hier die bewohnten Gebiete [z. B. Brasilien — Figueira (359)] noch in der Nähe der tropischen Zone liegen.

In Indien sind die Verhältnisse besonders lehrreich. Hier sind die Kinder der niedrigen Stände frei von Rachitis, in den höheren mohammedanischen Ständen hingegen tritt uns die rachitische Osteopathie häufig in den schwersten Formen entgegen. Neuere eingehende und seither sehr bekannt gewordene Untersuchungen, die wir Hutchinson (761, 762) aus dem Nasikbezirk verdanken, bringen diese auffallende Statistik mit den religiösen Gewohnheiten der dortigen vornehmlich mohammedanischen Bevölkerung in Beziehung. In den höheren Ständen wird noch das dem Haremsystem ähnliche, vielleicht aber noch strengere Purdahsystem gewissenhaft durchgeführt. Sowohl die

Mütter, wie auch die Säuglinge halten sich in verdunkelten, meist auch ungelüfteten Zimmern auf. In der Schwangerschaft, wie auch noch später, während der ganzen Stillperiode, die sich oft jahrelang hinzieht, wird dieses Gelöbniß streng eingehalten, so kommen dann auch die Kinder in den ersten 2—3 Lebensjahren meist überhaupt nicht an die Sonne. Die niederen „dienenden“ Stände können dieses religiöse Gesetz schon aus wirtschaftlichen Gründen nicht einhalten. Die stillenden Mütter schleppen ihre Säuglinge mit sich; später spielen die Kinder draußen in Luft und Sonne.

Daß Neger in den Tropen und Südtaliener in ihrer Heimat frei von Rachitis bleiben, darf nicht als eine Rasseeigenschaft gewertet werden. So treten bei Kindern von italienischen Einwanderern schon in der Schweiz (Basel — Feer) und noch viel mehr in Nordamerika die schwersten rachitischen Veränderungen auf. Ebenso zeigen in den Vereinigten Staaten oft gerade die Negerkinder das klassischste Bild der Rachitis.

Die besprochene geographische Bedingtheit der Rachitismorbidität deutet auf die überragende ätiologische Bedeutung klimatischer Faktoren hin. In dieser Hinsicht ist es von besonderem Interesse, daß auch die Meereshöhe einen Einfluß auf die Entstehung der Rachitis ausübt. So schreibt bereits 1844 Maffai¹ (965): „Die Rachitis erscheint in umgekehrtem Verhältnis zur Meereshöhe der Gegenden, d. h. je höher die Lage, desto geringer die Zahl der Rachitischen. Bei einer Höhe von 3000 Fuß und darüber sah ich keine Rachitis mehr.“ Gerade diese Tatsache, die in weiterer Folge von verschiedener Seite bestätigt werden konnte [s. Neumann (1049)] spricht dafür, daß der spezifisch-antirachitische Klimafaktor nur in der Sonnenstrahlung liegen kann. Diesen Schluß hat zuerst Palm (1083) gezogen; die gleichen Überlegungen finden wir später bei Peiper, v. Raczynski (1160) u. a. Das Schlußglied in der Kette der Beweise lieferten aber erst die therapeutischen Versuche Huldchinskys in den Jahren 1919—1920, dem es gelungen ist, mit Hilfe der Quarzquecksilberlampe die Rachitis in kurzer Zeit zur Heilung zu bringen (739—742). Lehrreich ist auch die erst vor kurzem mitgeteilte Beobachtung v. Pfaundlers (1121) betreffs der Verbreitung der Rachitis in einem Alpentale, an dessen Westhangortschaften die Sonne im Oktober mittags untergeht und im Winter einige Wochen lang überhaupt nicht aufgeht. Der stärker besonnte Osthang zeigt eine viel geringere Rachitisfrequenz als der Westhang.

Die ätiologisch wichtige Rolle der Sonnenstrahlung geht auch aus der bekannten Tatsache hervor, daß die Rachitis eine typische Saisonkrankheit ist. Sie tritt spontan im Spätherbst, Winter auf, nimmt an Intensität bis zum Frühjahr zu, und zeigt dann oft ohne besondere therapeutische Maßnahmen eine Spontanheilung.

In Analogie zur Rachitis weist auch die Tetanie eine ausgesprochene Saisonbedingtheit auf, die sogar eine klinisch-praktische Bedeutung besitzt. In den Sommermonaten kommt die Tetanie nur ganz vereinzelt zur Beobachtung; die ersten Fälle treten meist im Herbst auf, im Winter erfolgt ein weiterer Anstieg, der dann im Frühjahr einen steilen Höhepunkt erreicht [„Frühlingsgipfel“ — Moro (1024), Abb. 7]. Bei im Frühjahr auftretenden Krampfausprägungen der Säuglinge liegt so der Verdacht auf Tetanie besonders nahe. Am

¹ Vgl. auch Hirsch (682).

Zustandekommen des „Frühlingsgipfels“ der Tetanie sind nicht allein der winterliche Sonnenmangel, wie bei der Rachitis, sondern — wie wir es noch sehen werden — auch andere klimatische Faktoren beteiligt.

Die geographische Verteilung, sowie die Saisonbedingtheit der Rachitis führten zur „Lichttheorie“: Die Rachitis wurde als eine Lichtmangelkrankheit aufgefaßt. Allein nicht einmal die geographische Verteilung, geschweige denn die Ätiologie der Rachitis in ihrer Gesamtheit läßt sich mit der Lichttheorie restlos erklären. Man braucht nur an die geringe Rachitismorbidität der arktischen Völker hinzuweisen. Lange Monate hindurch halten sich nicht nur die

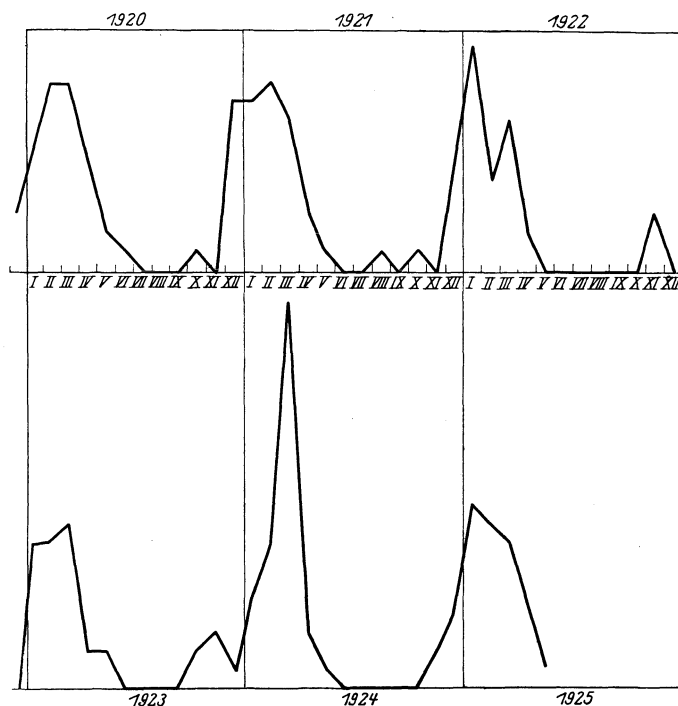


Abb. 7. Die Morbiditätskurve der Tetanie in den Jahren 1920 bis 1925 auf Grund der in der Heidelberger Kinderklinik beobachteten Fälle (Moro, 1926).

Kinder, sondern auch die Mütter während der kalten dunklen Winterperiode in den schlecht belichteten Hütten usw. auf, sie bleiben trotzdem rachitisfrei. Für diese Verhältnisse liegt es am nächsten, an besondere Ernährungsfaktoren zu denken. Als solche kämen in erster Linie die verschiedenen Fischspeisen, meist aus Dorscharten, wie auch der sozusagen an Stelle eines Speisefettes verwendete Lebertran in Betracht. Diese Annahme gewinnt dadurch schon an Beweiskraft, weil der Lebertran (gewonnen aus der Leber verschiedener Dorscharten) — wie wir es noch sehen werden — schon seit langem bei der Küstenbevölkerung Nordenglands, Norwegens, später auch in Deutschland, Frankreich, England als eine beliebte Volksmedizin und heute sogar auch vom Standpunkt der wissenschaftlichen Pharmakologie und der Klinik als ein Spezificum gegen die rachitische Stoffwechselstörung angesehen wird. Selbst in Fällen,

wo die Rachitis nachweisbar auf Lichtmangel bezogen werden muß, gelingt es mit Lebertran die Störung zur Heilung zu bringen, mit anderen Worten das fehlende Licht zu ersetzen. Der gleiche Effekt, jedoch in geringerem Grade kommt nur noch dem Eigelb, weiterhin, viel weniger, auch nicht ganz konstant, dem Milchfett, der Butter zu. Diese Fette enthalten einen spezifischen Rachitisschutzstoff, der in den ersten Untersuchungen von E. Mellanby (1919a) mit dem antixerophthalmischen Vitamin A gleichgesetzt und erst später, hauptsächlich auf Grund ausgedehnter tierexperimenteller Studien von diesem scharf getrennt und als Vitamin D bezeichnet wurde. Die Lichttheorie bekam somit eine Rivalin in der Vitamintheorie, die die Rachitis für einen Nährschaden, im besonderen für eine Avitaminose erklärte. Die ätiologische Bedeutung des Lichtes und besonderer Ernährungsfaktoren geht auch aus Betrachtung der Osteomalacie und der dazu gehörigen „idiopathischen“ Tetanie der Erwachsenen hervor. Gleichzeitig liefert die Gleichheit der ätiologischen Faktoren bei der Rachitis und der Osteomalacie einerseits und der idiopathischen Tetanie der Kinder und der Erwachsenen andererseits die beste Stütze für die Richtigkeit unserer Annahme von der nosologischen Einheit dieser Krankheiten.

Die Kriegs- und Nachkriegserfahrungen haben hier zunächst den Ernährungsfaktor in den Vordergrund des Interesses gestellt. Denn allein die Berücksichtigung der quantitativen, oder vielmehr der qualitativen Unterernährung weiter Bevölkerungsschichten in Österreich (Wien), Deutschland, zum Teil auch in Polen kann uns die schlagartige eruptive Verbreitung einer früher in den gleichen Gegenden so gut wie unbekannten Erkrankung wie Osteomalacie dem Verständnis näher bringen [s. Literatur bei Alwens (29), Beninde (85), Blencke (124), Dalyell-Chick (252), Fromme (418), Higier (681), Hume-Nirenstein (749), Schlesinger (1277—1278)]. Das quantitative Moment dürfte hier keineswegs den Ausschlag geben. Alle Autoren sind darin einig, daß osteomalacische Störungen bei relativ gut ernährten, in ihrem Ernährungszustand nur mäßig reduzierten Individuen vielleicht sogar noch häufiger zur Beachtung gelangten, als bei völlig ausgehungerten kachektischen Personen. Eine qualitative Insuffizienz der Nahrung ließ sich dagegen ohne Ausnahme nachweisen und dürfte somit für die Kriegs- und Hungerosteopathien wohl generell als übergeordneter Faktor gelten. Sie bestand hauptsächlich im Mangel an Eiern, Milch, Butter, Käse, Fleisch (auch Fisch), mithin an Nährstoffen, die als Quelle für das präformierte D-Vitamin in unserer Diät wohl einzig und allein in Betracht kommen. Bei dieser einseitigen, nicht vollwertigen Ernährungsweise mußte der Organismus allmählich an Rachitisschutzstoff verarmen. In den sonnenreichen Sommermonaten vermochte der Strahleneffekt im Sinne der Lichttheorie dieses Defizit noch wettzumachen; in den sonnenarmen Wintermonaten wurde dann aber für die Entstehung osteomalacischer (achalikotischer) Störungen Tür und Tor geöffnet. Tatsächlich war diese Hungerosteopathie eine ausgesprochene Winterkrankheit (Abb. 8). Die ersten Beschwerden traten regelmäßig in den Winter-Frühjahrsmonaten auf, zuweilen erfolgte dann in den Sommermonaten eine Spontanremission, die die Patienten auch subjektiv als solche schilderten. Im nächsten Winter flammte die Krankheit meist von neuem wieder auf, oder sie verschlimmerte sich zusehends. Dieser wellenförmige, uns auch von der Rachitis bekannte

Verlauf gehörte zu den charakteristischen Kennzeichen der Kriegsosteopathien, übrigens auch für die anderen Formen der Osteomalacie.

Im Hinblick auf die ätiologisch-nosologische Einheit der Rachitis und der Osteomalacie besonders lehrreich sind die schon länger zurückliegenden Erhebungen Ogatas aus Japan (1071, 1072). In den Provinzen Toyama und Ischikawa kommen nicht nur Osteomalacie, sondern auch Früh- und Spät-rachitis endemisch vor. Schon das Klima allein dürfte hier die Entstehung rachitisch-malacischer Knochenerkrankungen begünstigen; der Winter ist lang, kalt, sonnenarm, dagegen sehr schneereich. „Für die Bewohner der Gegend ist es unmöglich, im Winter draußen zu arbeiten.“ Die Wohnungen sind sehr

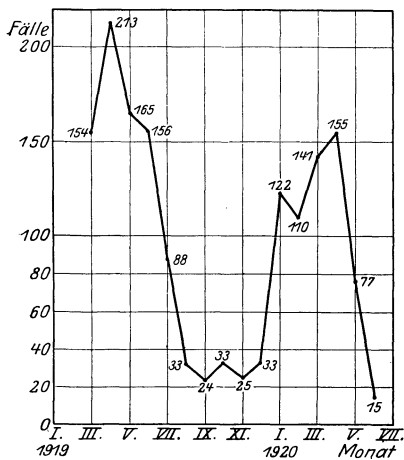


Abb. 8. Die jahreszeitliche Verteilung der bei der Wiener Hungerosteopathie-„Epidemie“ beobachteten Fälle. (Nach Hume-Nierenstein, 749.)

dunkel, von besonderer Bauart. Die Ernährung ist sehr einseitig, sie besteht vornehmlich aus Reisbrei mit Mehklößen und aus gewissen Bohnenarten. Milch, Eier, Fleisch werden nie, auch Fische nur selten gegessen. Die zu Beginn des 20. Jahrhunderts beobachtete Häufung der Rachitis und der Osteomalacie in diesen Gegenden hängt höchstwahrscheinlich eben mit der Verschlechterung der Ernährungsverhältnisse zusammen.

In Indien nimmt der Lichtfaktor von vornherein die erste übergeordnete Stelle unter den ätiologischen Bedingungen der hier mancherorts ebenfalls sehr weit verbreiteten Osteomalacie ein. Hutchison und Stapleton (763) haben neuerdings in ausgedehnten Untersuchungen an der Bevölkerung des Nasik-Delhi-Distriktes zeigen können, daß für die Entstehung dieser

Knochenstörung der Erwachsenen das gleiche religiöse Purdahsystem verantwortlich sei, wie für die rachitischen Veränderungen bei Kindern. Mütter und Kinder leben oft jahrelang in dunklen Zimmern eingeschlossen, kommen überhaupt nicht ins Freie; die antirachitisch (antimalacisch) wirksamen Sonnenstrahlen erreichen sie wohl nie. Der überragende Einfluß des „Purdahlebens“ für die Ätiologie der Osteomalacie geht aus der statistischen Zusammenstellung Stapletons (1355) besonders instruktiv hervor: Gegenüber 63 Osteomalaciefällen, die diesem System unterworfen waren, stehen nur 10 andere. Neben dem Lichtmangel spielt die Ernährung in Indien keine oder höchstens nur eine untergeordnete Rolle. Hiermit steht auch die Tatsache in gutem Einklang, daß die achalikitischen Osteopathien — wie bereits für die Rachitis hervorgehoben — bei den höheren Ständen weit häufiger sind, als bei den ärmeren Schichten.

Vollkommen analoge Beobachtungen, wie die von Hutchison und Stapleton (763) aus Indien, hatte Krajewska (854) schon 1900 an der mohamedanischen Bevölkerung Bosniens gemacht, mit dem Unterschiede, daß die Osteomalacie hier hauptsächlich in den schlecht ernährten, gleichzeitig aber auch in ihren religiösen Gewohnheiten besonders konservativen, ärmsten

Schichten angetroffen wurde. In der christlichen Bevölkerung der gleichen Gegenden Bosniens kommt die Osteomalazie nicht vor. Diese auffallende Tatsache führte bereits Krajevski vornehmlich auf die religiösen Sitten der Mohammedaner, in erster Linie auf das Haremsystem zurück. „Die Mohammedanerin ist seit der Zeit der Pubertät so wenig wie möglich dem Einfluß der Sonne und der freien Luft ausgesetzt. Sie lebt im Schatten, auf der Straße stehen dem Einfluß der Sonne der dicke Tuchmantel und die Tücher im Wege, im Hofe ihres Hauses die hohen Zäune, im Zimmer die hölzernen Fenstergitter.“

Unter der einheimischen Bevölkerung Nord- und Westchinas ist die Osteomalacie ebenfalls weit verbreitet. So fand Wampler (1485) in der Provinz Shansi (Nordchina) besonders hohe Morbiditätsziffern: In den Städten auf 45, in der Provinz auf 173 Einwohner je einen auch klinisch ausgeprägten Osteomalaciefall. Oft aber noch mehr bis zu 10% (!) der Einwohnerzahl. Die Diät im chinesischen Haushalt der betreffenden Bezirke ist sehr einseitig [Miles und Chi-Tung Feng (1012)]: Mehlfrüchte, etwas Gemüse, weder Milch noch Fleisch oder Eier, Butter. Die Hauptnahrung besteht aus einem „Wasserhirsebrei“ mit Zwiebel oder Knoblauch, dazu „Salzgemüse“, eine Rüben- oder Rettichart in Salzlake, dann „Sauerkraut“ aus grünen, fermentierten Bohnenblättern. Reiche Leute benutzen Weizenmehl zu einer Art Kuchen. Die Zufuhr an Rachitisschutzstoff ist somit fast Null; auch das Kalkangebot liegt unter der Norm. Frauen, die ihre Wohnung, besonders während der Schwangerschaft, in der Lactationsperiode, aber auch sonst oft monatelang kaum verlassen, leiden außerdem auch noch an Strahlenmangel. Die Grundbedingungen einer osteomalacischen Störung sind mithin in vollem Maße gegeben. Die starke „Durchseuchung“ dieser Bevölkerung ist nur die natürliche Folge ihrer besonderen Lebensweise. Bei Frauen, die Feldarbeit verrichten und somit der Besonnung ausgesetzt sind, tritt Osteomalacie relativ selten auf.

Die von verschiedener Seite hervorgehobene Syntropie zwischen Psychosen und Osteomalacie in Irrenanstalten [s. bei v. d. Scheer (1263)] führen wir ebenfalls auf einen Lichtmangel [vgl. bereits Bleuler (125)], in manchen Fällen, so hauptsächlich bei fortschreitender Demenz, auch auf die nicht nur quantitativ, sondern — oft infolge „elektiver“ Verweigerung „antirachitisch“ wirksamer Nährstoffe — auch qualitativ verschlechterte Ernährung solcher Patienten zurück. Wichtig ist noch die von uns bereits kurz gestreifte Beobachtung, daß die sog. Arbeiter- (Handwerks-) Tetanie ausschließlich bei solchen Individuen zur Entwicklung gelangt, die Lichtmangel besonders stark ausgesetzt sind. So berichtet v. Frankl-Hochwarth (390) aus Wien über 399 Fälle von Arbeitertetanie, darunter:

Schuster	174
Schneider	95
Tischler	26
Schlosser	20
Drechsler	19

und sonst nur vereinzelte Fälle. Der hohe Anteil der Schuster, Schneider usw. an der Gesamtmorbiditätsziffer der Arbeitertetanie (daher auch Schuster- oder Schneidertetanie genannt) erklärt sich wohl ungezwungen aus dem Umstande, daß gerade diese Art von Beschäftigung — früher nur in eigenen Werkstätten

als Hausindustrie betrieben — zumindest während der Wintermonate, aber in den schlechten unhygienischen Wohnungen auch noch im Sommer, notgedrungen mit einem fast wie durch ein Experiment erzielten Lichtmangel verknüpft zu sein pflegt.

Fassen wir das bisher schon über die Ätiologie der achaliktischen Osteopathien Gesagte noch einmal zusammen: Die geographische Bedingtheit der Erkrankung, sowie charakteristische Einzelbeispiele (z. B. die Auswirkung des Purdahsystems in Indien) und zuletzt auch die Erfolge der Strahlentherapie haben uns gelehrt, im Lichtfaktor ein überragendes ätiologisches Prinzip zu erblicken. Einer völligen Verallgemeinerung dieser Anschauung standen aber gewisse schwerwiegende Einwände im Wege. Die Kriegs- und Nachkriegsosteopathien in Mitteleuropa, weiterhin die Seltenheit der Rachitis bei der arktischen Bevölkerung u. a. m. verlangten gebieterisch die Berücksichtigung rein alimentärer Einflüsse. Der wirksame Ernährungsfaktor — der Rachitisschutzstoff, das Vitamin - D, kommt im Lebertran und außerdem noch, wenn auch in geringen Mengen im Eigelb (inkonstant auch im Milchfett) vor.

Mit dem hauptsächlich von A. F. Heß und Steenbock (mit ihren Mitarbeitern) geführten Nachweis, daß eine ganze Reihe antirachitisch inaktiver Nährgemische durch Bestrahlung mit der Quarzquecksilberlampe antirachitische Eigenschaften gewinnt, und durch den weiteren Ausbau dieses Phänomens gelang es in neuerer Zeit eine Synthese zwischen Licht und Rachitisschutzstoff, diesen beiden auf den ersten Blick so heterogen erscheinenden ätiologischen Faktoren herbeizuführen. Die Einzelheiten dieses wichtigen Entwicklungsganges sollen in einem anderen Zusammenhang erörtert werden. Hier begnügen wir uns mit der Feststellung, daß nach der heute allgemein geltenden Ansicht die antirachitisch wirksamen Strahlen ebenso wie *in vitro*, auch *in vivo*, bei der direkten Bestrahlung, den Rachitisschutzstoff, das D-Vitamin photochemisch zu erzeugen vermögen. Licht und Rachitisschutzstoff ergänzen sich gegenseitig, der spezifische Rachitisschutzstoff kann als induzierte Strahlenenergie aufgefaßt werden. Von einem mehr chemischen Standpunkte aus geht die Lichttheorie der Rachitis in der umfassenden „Vitaminlehre“ auf. Auch das direkte Licht wirkt nur mit Hilfe des in der Haut entstandenen Rachitisschutzstoffes.

Fällt auch dem Rachitisschutzstoff bzw. dem Licht eine wichtige, bei mancher und sicher nicht seltener Konstellation sogar ausschlaggebende Bedeutung zu, so dürfen auch weitere, mehr sekundäre, nur begünstigende exogene und endogene Faktoren nicht außer acht gelassen werden. Solche exogene, ätiologisch mehr oder minder wirksame Momente — die endogenen sollen erst später, gemeinsam mit den Vorgängen des intermediären Stoffwechsels besprochen werden — lassen sich wiederum a) in allgemein hygienische und b) in ernährungsphysiologische zergliedern.

Die allgemein-hygienische Bedingung faßte Kassowitz (811, 812) unter dem Sammelbegriff des „Stubenklimas“ zusammen. Er dachte dabei hauptsächlich an die „Riech- und Ekelstoffe“, an gewisse „respiratorische Noxen“ in schlecht gelüfteten, ungepflegten Wohnungen des Proletariats („Geruch der armen Leute“), die durch die Säuglinge mit eingeatmet werden, und im

Organismus infolge ihrer Toxizität die rachitischen Knochenveränderungen erzeugen sollen. Ein experimenteller Beweis konnte indessen für diese Annahme bisher nicht erbracht werden. Noël Paton (1104, 1105) und Findlay (362) hoben mehr die Raumbeschränkung als solche, dann den Mangel an Muskelbewegung, die allgemein schlechten Pflegeverhältnisse hervor. Die Auswirkung der sozialen hygienischen Verhältnisse ließ sich in den statistischen Untersuchungen Fergusons (355) sozusagen zahlenmäßig fassen, wie das auch in der folgenden Zusammenstellung der entsprechenden Mittelwerte mit nicht zu verkennender Deutlichkeit in Erscheinung tritt.

	Bei nichtrachitischen Kindern	Bei rachitischen Kindern
Gesundheit der Mutter	80%	51%
Mütterliche Pflege gut	80%	44%
Wohnung sauber, hell	84%	46%
Kommt ins Freie	96%	55%
Kopfzahl der Familie	3,2%	4,27%
Zimmerbewohnerzahl	3	3,9
Verfügbarer Luftraum pro Person . . .	625	422

Über ähnliche Erfahrungen hat bereits früher Gindes (458) berichtet.

Bei all diesen allgemein-hygienischen Bedingungen kommt die Führung, oft vielleicht nur indirekt, dem Lichtfaktor zu. Wenn Noël Paton, Findlay (l. c.) sich in Tierexperimenten (bei Hunden) von der rachitogenen Wirkung der Bewegungsbeschränkung, der mangelhaften Muskeltätigkeit überzeugt zu haben glauben, so darf nicht außer acht gelassen werden, daß in diesen länger zurückliegenden Versuchen der heute so wichtig gewordene Lichtfaktor möglicherweise nicht in gebührendem Maße berücksichtigt wurde. Jedenfalls ist es auffallend, daß Muskelübung, forcierte Muskelbewegung bei der Therapie der Rachitis und zwar sowohl der spontanen menschlichen [Galbraith (426, 427), Wimberger (1536)] wie der experimentellen tierischen Rachitis [Frost (379), Ullrich (1441), Webster-Hill (1492)] versagen. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß sie, ebenso auch die übrigen erwähnten unspezifischen hygienischen Faktoren, die Entstehung und die Therapie der Rachitis begünstigen und unterstützen, wenn auch nicht, wie der Lichtfaktor, bestimmen.

Die gleiche Einschränkung gilt auch für gewisse Ernährungsfaktoren, wobei wir in diesem Zusammenhang vom spezifischen Rachitisschutzstoff absehen. Als ein solches besonders wirksames Moment wurde schon von Galen (!), Glisson die Überernährung erkannt. In letzter Zeit lenkten dann besonders Czerny (251 a, b) und jüngst noch Jundell (796—798) von neuem die Aufmerksamkeit auf diese in Vergessenheit geratene Erfahrungstatsache. Überernährung, Mästung begünstigt den Ausbruch der Rachitis, während Unterernährung, oder eine eben ausreichende Erhaltungsdiät, der Erkrankung eher entgegen zu arbeiten pflegt. Czerny (l. c.) beschuldigt hauptsächlich die Fettkomponente der Nahrung, während Mellanby (998) hauptsächlich auf Grund seiner tierexperimentellen Studien mehr in den Kohlenhydraten, und zwar in bestimmten Mehlar ten, so besonders im Hafermehl den — und sogar einen spezifischen — schädlichen Diätfaktor erblicken möchte. Wir kommen auf diese interessanten Untersuchungen im folgenden Abschnitt noch ausführlicher zurück.

Außer der Überernährung sind auch noch weitere Ernährungsfaktoren aus der Gruppe der sekundären, nur allgemein begünstigenden, ätiologischen Bedingungen in Betracht zu ziehen. So erkrankten Brustkinder seltener und auch in leichterem Grade an Rachitis als Flaschenkinder. Die Rachitis der Brustkinder beschränkt sich häufig nur auf kraniotabische Veränderungen; sie nimmt aber auch bei weiterer Ausbreitung in der Regel nicht die schweren Formen an, die wir allein bei künstlich ernährten Kindern zu sehen gewohnt sind. Diese Bemerkung gilt aber nur für die jetzigen durchschnittlichen Verhältnisse. In früheren Zeiten bis zum 19. Jahrhundert wurden die Säuglinge stets mit Frauenmilch (von der Mutter oder von einer Amme) ernährt; die künstliche Ernährung war bei Säuglingen sozusagen noch völlig unbekannt und trotzdem beobachtete man damals, wie dies schon von Glisson betont wird, die schwersten rachitischen Veränderungen bei diesen Kindern, die aus Angst „vor den Miasmen“ viele Monate lang nicht ins Freie gebracht worden sind. Für die Annahme einer kausal schützenden Wirkung der Frauenmilch fehlt jeglicher Anhaltspunkt; auch bei der therapeutischen Anwendung tritt — wie wir es noch sehen werden — unter gewöhnlichen Bedingungen ein solcher spezifischer Einfluß nicht in Erscheinung. Der Rachitisschutzstoffgehalt der Frauenmilch ist nach neueren Feststellungen [Lesné - Vagliano (906), Heß-Weinstock (665), Outhouse - Macy - Brekke (1081), Macy - Outhouse (964)] sogar viel geringer als der der Kuhmilch. Auf welche Weise die Frauenmilch trotzdem eine gewisse unspezifische begünstigende Wirkung auszuüben vermag, bleibt eine heute noch ungelöste Frage, die um so wichtiger ist, da sie auf eine, wenn auch nicht sehr erhebliche Lücke in der Licht-Vitamintheorie hindeutet.

Die im vorhergehenden ausführlich besprochenen primären und sekundären ätiologischen Bedingungen der Rachitis, d. h. den Licht-Vitaminmangel, wie auch die anderweitigen Milieuschäden (Bewegungsbeschränkung, Verminderung des Lebensraumes, einseitige Ernährung mit häufig denaturierten, konservierten, gelagerten Nährstoffen, oft auch Mästung) fassen wir nach v. Hansemann (573) unter dem heute schon allgemein verbreiteten Namen „Domestikation“ zusammen. In erweitertem, mehr spezifischem Sinne könnte die Rachitis als eine Domestikationserscheinung bezeichnet werden. Von vergleichend physiologischem und veterinär-medizinischem Interesse ist es sicherlich von großem Interesse, daß unter den Bedingungen der „Domestikation“ bei „gefangen gehaltenen Wildformen, wie auch gelegentlich bei Haustieren aber nur bei Mast — und nicht im Hunger — eine Zustandsänderung der Knochen auftritt, die man unmedizinisch, aber doch das Hauptsächliche des Erscheinungskomplexes charakterisierend, als Knochenweichheit bezeichnen könnte“ [Weidenreich (1499)]. Auch echt rachitische oder vielmehr rachitisähnliche Symptome, Krankheitsbilder werden bei solchen domestizierten Tieren beobachtet. Schon die äußere Erscheinungsform und die gemeinsamen ätiologischen Bedingungen sprechen für eine nahe Verwandtschaft der gewöhnlichen menschlichen Rachitis und dieser bei Tieren spontan auftretenden Osteopathien, die in neueren eingehenden histologischen Untersuchungen von Christeller (220) — wie bereits erwähnt — zur Ostitis fibrosa gerechnet werden.

Die bereits früher von verschiedener Seite geäußerten Vermutungen, die Rachitis auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen, haben auch heute noch

an Beweiskraft nichts gewonnen. Wenn Morpurgo (1023a) und Koch (843) bei experimentell mit Bakterien infizierten Ratten bzw. Hunden rachitisähnliche Zustände auftreten sahen, so ist damit zunächst der kausale Zusammenhang zwischen dem Reiz und der darauf erfolgten Reaktion noch nicht über jeden Zweifel erhaben. Man könnte auch daran denken, daß diese Infektion die allgemeine Resistenz des Organismus so weit beeinträchtigt hat, daß nun die spezifisch-ätiologischen Faktoren (Licht-Vitaminmangel) bei einer erniedrigten Reizschwelle in Aktion treten. In diesem Sinne könnten Infektionskrankheiten oder besondere Toxämien, auch bei der menschlichen Spontanrachitis die Rolle eines mittelbar wirkenden sekundären ätiologischen Faktors ausfüllen.

Die bisher absichtlich zurückgestellte Frage, wie weit die mit der Nahrung zugeführten Knochensalze — hauptsächlich Ca und P — in quantitativer Hinsicht an der Entstehung der Rachitis Anteil nehmen, wird zweckmäßigerweise erst nach der Besprechung der Verhältnisse bei der experimentellen Rachitis, im Zusammenhang mit der Pathogenese der rachitischen Stoffwechselstörung behandelt.

Experimentelle Rachitis.

Durch Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen gelingt es bei Tieren, rachitische oder zumindest sehr rachitisähnliche Knochenveränderungen zu erzeugen. Die Möglichkeit, die Rachitis in solchen experimentell-biologischen Modellen zu erforschen, hat die Rachitislehre seit den ersten ausgedehnten, etwa 10 Jahre zurückliegenden Untersuchungen Mellanbys (995, 995a) bis zum heutigen Tage weitgehend — man kann sogar die Behauptung wagen — entscheidend befruchtet.

In den ersten Versuchen Mellanbys wurde als der spezifische Rachitisschutzstoff — entsprechend dem damaligen Stand der Vitaminlehre — das fettlösliche Vitamin A angesehen. Wurden Hunde auf einer Vitamin-A- und überdies auch kalkarmen Kost gehalten, so entstanden bei ihnen schwere rachitische Veränderungen, die dann durch Zufuhr von Vitamin A, hauptsächlich von Lebertran, diesem besten Vitamin-A-Träger, geheilt werden konnten. Für kurzfristige Serienversuche ist indessen der Hund nicht geeignet. Schon aus diesem Grunde hätte die Mellanbysche Versuchsanordnung eine größere Verbreitung wohl nie erfahren.

Einen bedeutenden Fortschritt hat die experimentelle Rachitis erst durch die Ausarbeitung der Methode zur Erzeugung der Rachitis bei Ratten erfahren [Mc Collum und Mitarbeiter (950—952, 1322—1324), Sherman - Pappenheimer (1320—1321)]. Es war somit die Möglichkeit gegeben, in kurzer Zeit (4 Wochen) an einer großen Anzahl von Tieren mit reichlichen Kontrollen Versuche zur Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Rachitis auszuführen. Gewisse schwerwiegende Fehlschlüsse aus den Mellanbyschen Versuchsreihen konnten zunächst eliminiert werden. So erwies sich die von Mellanby angenommene Identität des antirachitischen und sog. „fettlöslichen“ (antixerophthalmischen) Prinzips (Faktor A genannt) als ein solcher Fehlschluß. Im Gegensatz zum Lebertran war das Butterfett bei der Therapie der experimentellen Rattenrachitis meist fast völlig unwirksam. Zahlenmäßig entsprachen etwa 200 Teile Butterfett/ 1 Teil Lebertran [Shipley - Park - Mc Collum-

Simmonds (1326), Zilva - Miura (1566), Jones - Steenbock - Nelson (793)]. Nach starker Erhitzung (bei Sauerstoffzutritt) büßten sowohl die Butter, wie auch der Lebertran ihre antixerophthalmische Wirkung völlig ein, während die antirachitische Heilkraft des Lebertrans unter gleichen Bedingungen unvermindert weiter bestehen blieb [Mc Collum - Simmonds - Becker - Shipley (958), Steenbock - Nelson (1357), Steenbock - Hart - Jones - Black (1358) — vgl. auch Wagner-Wimberger (1477)]. Auch in anderen Substanzen gehen die antixerophthalmische und die antirachitische Wirkung keineswegs miteinander parallel. So hat sich dann Mc Collum (956) entschlossen, den bekannten antixerophthalmischen Faktor, das Vitamin A, von einem 2. spezifischen fettlöslichen Faktor, vom Rachitisschutzstoff — auch D-Vitamin — genannt, scharf zu trennen.

Als ein weiteres bedeutendes Ergebnis der Studien über die Rattenrachitis dürfte wohl die Berücksichtigung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Nahrung gelten.

In diesem Zusammenhang, gleichsam als eine geschichtliche Vorbemerkung, möchten wir zuerst auch noch an die länger zurückliegenden Versuche von Aron (37a), Dibbelt (272, 273) u. a. erinnern, denen es gelang, bei kalkarm ernährten Hunden rachitisähnliche Knochenstörungen zu erzeugen. Seitdem aber Stoeltzner (1384) auf Grund umfangreicher anatomisch-histologischer Untersuchungen die These aufstellte, daß dieser rachitisähnliche Zustand von der echten Rachitis scharf zu trennen und als eine Osteoporose aufzufassen sei, drang die Auffassung durch [vgl. Lehnerdt (900)], daß ein exogener Kalkmangel wohl zu einer Osteoporose, aber nie zu einer Rachitis führen kann. Die gleiche Überlegung wurde auch auf die experimentell hervorgerufenen Knochenveränderungen, die W. Heubner und Lipschütz (919) bei phosphatarm ernährten Hunden beobachten konnten, und die von Schmorl ebenfalls zur Osteoporose und nicht zur echten Rachitis gerechnet wurden, angewandt. Einen weiteren erheblichen Unterschied zwischen diesen osteoporotischen und den echten rachitischen Zuständen glaubte man auch aus ihrer verschiedenartigen therapeutischen Beeinflußbarkeit ableiten zu müssen; Osteoporose heilt auf Zufuhr von Knochensalzen (Ca bei der kalkarmen, Phosphate bei der phosphatarmen Form) aus, während die echte Rachitis bei der gleichen Medikation unbeeinflußt bleibt.

Hauptsächlich unter dem autoritativen Einfluß der pathologisch-anatomischen Forschungsrichtung galt es somit gewissermaßen als Dogma, daß exogen bedingter Mangel an Knochensalzen in der Ätiologie nie eine kausale Bedeutung gewinnen kann. Dieser strenge Standpunkt wurde nun in den neueren Beiträgen zur Frage der experimentellen Rachitis erheblich gelockert. So wies zunächst Mellanby (995a) darauf hin, daß Kalkmangel die Entstehung der experimentellen Hunderachitis begünstigt. Eine besonders klare Vorstellung über die Rolle der Ca- und P-Salze für die Ätiologie der experimentellen Rachitis (bei Ratten) finden wir aber erst in den neueren Arbeiten Mc Collums und seiner Mitarbeiter (950—953, 1322, 1323), wie auch in denen von Sherman-Pappenheimer [(1320, 1321), auch Pappenheimer - Mc Cann - Zucker (1087)]. Die Erzeugung der experimentellen Rattenrachitis geht letzten Endes auf eine Verschiebung im gegenseitigen Verhältnis der mit der Nahrung zugeführten Ca- und P-Salze zueinander, auf eine Abweichung des Quotienten

$\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ von der Norm, allerdings nur bei gleichzeitigem Vitamin-D- und Lichtmangel, zurück. Bei einem bestimmten optimalen Verhältnis der zugeführten Kalk- und Phosphatmenge bleibt auch bei völligem Rachitisschutzstoffmangel die Rachitis aus, während eine starke relative Abnahme der Ca-, und noch mehr eine entsprechende Abnahme der P-Zufuhr, so z. B. einfach durch Erhöhung der Kalkquote in der Nahrung [Goldblatt (470), Stepp (1369)], mit anderen Worten, eine starke Zu- oder Abnahme des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ bei gleichzeitig mangelhaftem D-Vitaminangebot, eine rachitische Ossificationsstörung verursacht. So wies hauptsächlich die „P-arme“ Diät [Zunahme des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ mit einem als besonders geeignet befundenen Wert 4 : 1, Mc Collum, Simmonds - Shipley - Park (952)] histologische Knochenveränderungen auf, die mit der menschlichen Rachitis, auch nach dem heute bereits erwähnten Urteil der Pathologen, fast völlig gleichzusetzen sind. Auch die „Ca-arme“ Diät bewirkt bei Ratten rachitisähnliche Knochenveränderungen, jedoch mit gewissen Abweichungen von der „P-armen“ Form [Mc Collum - Simmonds - Shipley - Park (953), Pappenheimer, Mc Cann, Zucker (1087)]. So treten bei Ca-armer Diät neben „echt-rachitischen“ auch mehr oder minder rein osteoporotische Veränderungen in Erscheinung, ähnlich wie wir es von der „Ca-armen“ Form der rachitisch-malacischen Spontanosteopathien bei Kindern und Erwachsenen her kennen (S. 826). Durch Ausgleichung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ [Zusatz von Phosphaten oder von Kalksalzen — Shipley - Park - Mc Collum - Simmonds (1325), Sherman-Pappenheimer (1321) — auch bei parenteraler Verabreichung — Pappenheimer (1088)] oder aber durch Zufuhr von D-Vitamin, durch Bestrahlung der Versuchstiere oder der verabreichten Nahrung gelingt es ausnahmslos, diesen Diätformen ihre rachitogene Eigenschaft zu nehmen.

Diese an Ratten gewonnenen Versuchsergebnisse stehen demnach mit den schon erwähnten früheren, an Hunden erhobenen Befunden, in deutlichem Gegensatz. Was hier vor kurzem noch allgemein scharf bekämpft wurde, daß nämlich quantitative Verhältnisse im Angebot der Knochensalze eine Bedeutung für die Entstehung der Rachitis besitzen könnten, trifft nun für die Experimente an Ratten, sogar vom Standpunkte der pathologischen Anatomie vollkommen zu. Eine ungleiche Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Tierarten (Hund und Ratte) auf eine gemeinsame Ursache dürfte uns diesen Wechsel in den Anschauungen noch am ehesten verständlich machen. Allerdings soll nicht verschwiegen werden, daß man in den früheren Versuchen an Hunden mit einem absoluten und nicht nur einem relativen Minderangebot an Kalk oder Phosphor gearbeitet hat. Trotzdem glauben wir nicht, daß die erst in der letzten Zeit erfolgte Einführung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$, d. h. die Betrachtung des relativen Verhältnisses in der Salzzufuhr einen prinzipiellen Unterschied zu den älteren Versuchen, auch was ihren Ausfall anlangt, bedeutet. Denn bei einer Ca- oder P-armen Ernährung bestand sicherlich schon in den früheren Versuchen eine,

wenn auch zahlenmäßig nicht gefaßte Verschiebung des besagten Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ zugunsten des Nenners bzw. des Zählers. Bedauerlicherweise sind in diesen älteren Versuchsreihen spezifisch-antirachitisch wirksame therapeutische Verfahren, wie Zufuhr von Lebertran, Bestrahlung, nicht zur Anwendung gekommen. Die Richtigkeit unserer obigen Überlegungen wäre aber letzten Endes nur durch diesen Beweis „ex iuvantibus“ zu erbringen.

Geeignete und heute allgemein gebrauchte Kostformeln zur Erzeugung von der menschlichen Rachitis pathologisch-histologisch besonders nahestehenden, „P-armen“ Rachitis bei Ratten haben in ihren bereits erwähnten Arbeiten Mc Collum und seine Mitarbeiter, Sherman - Pappenheimer und neuerdings Steenbock - Black (1963) angegeben:

Mc Collum - Kost Nr. 3143:

Ganze Weizenkörner	33,0
Ganze Maiskörner	33,0
Gelatine	15,0
Weizenkleber	15,0
Kochsalz	1,0
Calciumcarbonat	3,0

Sherman - Pappenheimer - Kost Nr. 84:

Weizenmehl (00)	95,0
Calc. lact.	2,9
NaCl	2,0
Ferr. citr.	0,1

Steenbock - Black - Kost Nr. 2965:

Maiskörner	76,0
Weizenkleber	20,0
Kochsalz	1,0
Calciumcarbonat	3,0

Junge Ratten — möglichst aus derselben bekannten Zucht — die im Alter von 4—6 Wochen und mit einem Gewicht von 40—60 g bei Lichtabschluß und bei guter Wartung (in zweckentsprechenden Käfigen) auf eine dieser rachitogenen Diäten gesetzt werden, zeigen nach Ablauf von 3—4 Wochen schwere rachitische Veränderungen. Die Diagnose dieser experimentellen Rachitis kann auf verschiedene Weise erfolgen. Besonders geeignet und praktisch sehr brauchbar ist die röntgenoskopische Kontrolle. Die Breite des kalkfreien Epi-Diaphysenbandes (Abb. 9, 10) gibt sogar einen guten Maßstab für die Beurteilung der Schwere der Rachitis ab. Heilung äußert sich im Auftreten von Kalkeinlagerungen und zuletzt in der Verkleinerung oder im Verschwinden dieser kalkfreien Osteoidschicht. So läßt sich auch beginnende Heilung röntgenologisch gut verfolgen. Die Abwesenheit oder die Gegenwart von Kalkeinlagerungen in der provisorischen Verkalkungszone, mithin die Floridität oder die Heilung des rachitischen Prozesses kann auch histochemisch, mit Hilfe des v. Kossaschen Silberimprägnierverfahrens, an Längsschnitten der Röhrenknochen (Tibia, Femur usw.) schon mit bloßem Auge oder mit Lupenvergrößerung gut beurteilt werden. Einlagerung von Kalksalzen in die rachitische Knorpelwucherungszone tritt in Form einer durch Silber schwarz gefärbten Linie in Erscheinung: Mc Collum und seine Mitarbeiter (951, 957, 1322)

sprechen von einer Linienprobe („line test“), die bei florider Rachitis negativ, bei heilender Rachitis positiv ausfällt. Die Kalkfreiheit der Knorpelwucherungszone läßt sich meist auch ohne Silbervorbehandlung an den Knochenlängsschnitten gut erkennen. Bei der Sektion können dann noch der innere Rosenkranz, sowie weitere Deformitäten am Brustkorb gut verwertet werden [s. Kihn (1372)].

Auch der Blutchemismus liefert für die Diagnose der experimentellen Rattenrachitis brauchbare Befunde. Bei der „Ca-armen“ Form findet man erniedrigte Serum-Ca- und bei der „P-armen“, allgemein mehr angewandten Form dagegen stark gesenkte Serumphosphatwerte [anstatt 7—8 mg wie bei Ratten in der Norm, 2—5 mg⁰/₀ anorg. P — Kramer-Howland (857), Steenbock-Hart-Jones-Black (1358) u. a.]. Heilungsvorgänge gehen mit einer Erhöhung dieser pathologisch verminderten Zahlen einher. In Analogie zur spontanen kindlichen Rachitis kann eine Heilung bei noch verminderten, wenn auch bereits etwas gehobenen Serumphosphatzahlen stattfinden. Nur in sehr seltenen Ausnahmefällen [Jobling-Pappenheimer-Heß (787), Koch-Cahan (845), v. Bosanyi (153), Maßlow-Shelling-Kramer (988), auch eigene Beobachtungen], die den praktischen Wert der blutchemischen Kontrolle keineswegs zu beeinträchtigen vermögen, soll der Serumphosphat Spiegel bei fortschreitender Heilung auf einer stark gesenkten Höhe beharren. Für die Praxis dürfte die Verfolgung des gestörten Blutchemismus eine zweckmäßige Ergänzung

der übrigen diagnostischen Verfahren bedeuten (s. auch die neuesten Veröffentlichungen von Adams-McCollum (14), Schultz (1302a)].

Neben den makroskopischen, röntgenoskopischen und blutchemischen Verfahren spielen weitere, ebenfalls noch vorgeschlagene diagnostische Methoden



Abb. 9. Schwere floride experimentelle Rachitis der Ratte (Schultz, 1302).

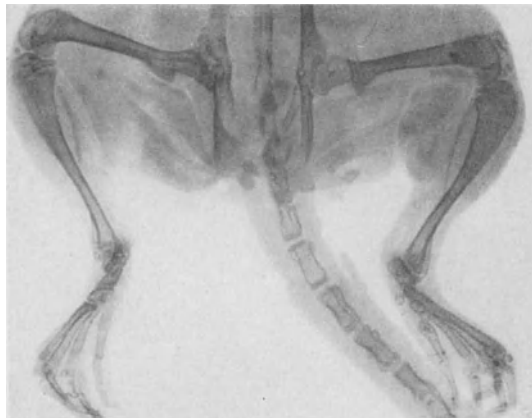


Abb. 10. Rachitisfreie Kontroll-Ratte. (Schultz, 1302).

eine untergeordnete, oder eine wenig zuverlässige Rolle. So konnte in neueren Untersuchungen [Oser (1080), Shohl - Bing (1339)] gezeigt werden, daß die zuerst von Zucker - Matzner (1572) nachgewiesene und seither von verschiedener Seite [Grayzel - Miller (494), Jephcott - Bacharach (784, 785), Redman - Willimott - Wokes (1166), Tisdall - Price (1429), L. Yoder (1561)] als pathognomonisch bezeichnete Säuerung der Faeces bei sich anbahnender Heilung der Rattenrachitis, und umgekehrt die stark alkalische Reaktion der Faeces und des Darminhaltes bei florider Rachitis kein konstantes, geschweige denn ein spezifisches Symptom ist. So kommt z. B. eine Säuerung der Faeces bei Ratten, die an der Steenbockschen Kost Nr. 2965 gehalten und durch Zufuhr von bestrahlten Nahrungsmischen oder von Alkaliphosphaten geheilt worden sind, nicht zustande. Der Vorschlag von Jephcott - Bacharach (785), die dieses Phänomen zur quantitativen Auswertung antirachitisch wirksamer Stoffe empfehlen zu können glaubten, entbehrt demnach der exakten Grundlage.

Auch die von Steenbock und seinen Mitarbeitern (1357), später auch von anderen Autoren [Soames und Leigh - Clare (348a)] demonstrierte wachstumsfördernde Wirkung des D-Vitamins oder der direkten Bestrahlung ist zu wenig spezifisch, um für die sichere Erkennung der eingetretenen Heilung bei der experimentellen Rachitis der Ratten mit Nutzen verwenden zu können. So bewirkt überstarke Bestrahlung nicht nur keine Wachstumsförderung, sondern eher sogar eine erhebliche Wachstumshemmung [Leigh - Clare (902)]¹.

Im floriden Stadium der experimentellen Rattenrachitis besteht eine stark verschlechterte Ca- und P-Bilanz, die mit einsetzender Heilung schlagartig gebessert wird [Webster - Hill (1492), Schultzer (1303), Karelitz - Shohl (804), Shohl - Benett - Weed (1338)]. Ähnliche Verhältnisse trifft man auch bei anderen Tierarten an [Hart - Steenbock - Elvelyem (577), Orr - Magee - Henderson (1079), Henderson (603), Henderson - Mc Gee (604), Maynard - Goldberg - Miller (992)]. Infolge technischer methodischer Schwierigkeiten läßt sich jedoch diese Gesetzmäßigkeit für diagnostische Zwecke allgemein nicht nutzbar machen.

Mit der verschlechterten Ca- und P-Bilanz und mit der Ossificationsstörung in kausalem Zusammenhang steht die Verarmung des Skelets an Ca und P im florid rachitischen Stadium. Der Ca- und P-Gehalt der Knochen ist dementsprechend im florid rachitischen Stadium niedriger als bei gesunden Tieren oder nach eingetretener Heilung. So dürfte die Ermittlung der Ca- und P-Zahlen in der Knochenasche auch diagnostischen Zwecken dienen [Steenbock - Jones - Hart (1359), Mellanby (998)]. Die Empfindlichkeit dieser Methode ist indessen keine erhebliche: Der Heilungsvorgang muß bereits stark vorgeschritten sein, um dies auch in der Knochenasche quantitativ nachweisen zu können. Für allgemeinen Gebrauch eignet sich demnach auch diese Methode als diagnostisches Hilfsmittel nicht [Adams - Mc Collum (14)], höchstens zur Unterstützung anderer, empfindlicherer Verfahren (eigene Beobachtungen).

Die experimentelle Erzeugung der Rachitis gelingt — bei gleichzeitiger Berücksichtigung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ — nicht nur bei Ratten, sondern auch bei einer Reihe von anderen Tieren, so bei Hunden [Mellanby (995a, 998)], weniger gut bei Kaninchen [Goldblatt - Moritz (471)], und dann wiederum bei einer für Serienversuche sehr geeigneten Tierart, bei jungen Hühnchen. Das bei Hühnchen so experimentell hervorgerufene Bild deckt sich klinisch

¹ Vgl. in diesen Zusammenhang das Symptomenbild der D-Hypervitaminose (S. 937).

völlig mit der Spontanrachitis dieser Tiere, mit der sog. Beinschwäche [„leg weakness“, Steenbock - Hart - Jones - Black (1358), Hughes - Nitcher - Titus (735), Hughes - Payne - Titus - Moore (736), Bethke - Kennard - Kik (103)], vielleicht von nebensächlichen histologischen Abweichungen in der Ossificationsstörung abgesehen [Pappenheimer - Dunn (1089)]. Die Ca- und P-Verteilung im Blut, die Beeinflußbarkeit des Zustandes durch Antirachitica zeigen bei der spontanen und experimentellen Beinschwäche der Hühner das gleiche bereits erörterte Verhalten [Hughes - Titus (737), Ackerson - Bliß - Mussehl (7)], wie bei der experimentellen Rattenrachitis, und auch bei der spontanen menschlichen Rachitis.

Die verschiedenen für die menschliche Rachitis spezifischen antirachitischen Verfahren konnten im Tierexperiment unter ganz bestimmten, wechselnden Bedingungen einer eingehenden Analyse unterzogen werden. Die erhaltenen vielgestaltigen Ergebnisse sollen im Zusammenhang mit der Therapie und der Prophylaxe der menschlichen Rachitis erst später behandelt werden. In diesem Abschnitt soll nur über therapeutische Verfahren berichtet werden, die im Gegensatz zur experimentellen Rattenrachitis auf die menschliche Rachitis bisher nicht oder nur bedingt übertragen werden konnten. Hierher gehört in erster Linie die bereits erwähnte antirachitische Wirkung von Phosphatsalzen [auch von Hexosephosphat, Mark (985)] bei der P-armen und von Kalksalzen bei der „C-armen“ Rattenrachitis. Weitere bei der experimentellen Rattenrachitis therapeutisch wirksam befundene Stoffe, wie Galle [Kapsinow - Jackson (803)], Knochenmark, wässriger Knochenmarkextrakt [v. Bosanyi (151, 152), Fuchs - Priesel (422), durch Nitzescu - Popoviciu - Ungureanu (1059) nicht bestätigt], Hämatoporphyrin [van Leersum (896), v. Bosanyi (153)], Hämoglobin in großen Mengen [v. Bosanyi (153)], Piperidin [Ederer (314)], Arginin, Cystin, Pilokarpin [v. Bosanyi (153)] sind bezüglich ihrer antirachitischen Wirkung gegenüber der menschlichen Rachitis bisher noch nicht, oder nur sehr ungenügend [Hämoglobin, v. Bosanyi (153)] und mit mehr negativem Ergebnis [Knochenmark, Schönberger (1296)] geprüft worden. Eine Übertragung auf die menschlichen Verhältnisse läßt allein noch der bei der experimentellen Rattenrachitis erhobene Befund von der antirachitischen Wirkung des Hungers zu [Mc Collum - Simmonds - Shipley - Park (955), Cavins (209), Shohl - Bennett - Weed (1335), Wilder (1524)]. Denn Unterernährung, Hunger vermögen — wie wir es bereits erörtert haben — auch bei der menschlichen Rachitis spezifisch antirachitische Verfahren unspezifisch zu unterstützen. Die Heilwirkung des Hungers beschränkt sich jedoch bei der experimentellen Rachitis auf die „P-arme“ Form, und geht mit einer Erhöhung des gesenkten Serumphosphatpiegels [Cavins (209), Shohl - Bennett - Weed (1335), Wilder (1524)] vermutlich infolge intermediärer Abspaltung von Phosphaten aus organischen Phosphatbindungen [Cavins (209), Gamble - Tisdall (431)] und infolge Ausbleibens des alimentären auslösenden Faktors, des gestörten Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$, der bei Hunger nicht in Wirkung treten kann, einher [Verfasser (550)].

Mit Hilfe der experimentellen Rattenrachitis konnten auch weitere Nährstoffe, Nahrungsbestandteile auf ihren Rachitisschutzstoffgehalt geprüft werden. Ausgedehnte Reihenexperimente sind der klinisch wichtigen Frage nach der

antirachitischen Wirkung von Obst-, Gemüsearten gewidmet. Merkliche Mengen von Rachitisschutzstoff, die für die prophylaktische und therapeutische Bekämpfung der menschlichen Spontanrachitis ins Gewicht fallen würden, konnten unter gewöhnlichen Bedingungen in den untersuchten Gemüse-, Obstarten, wie Spinat, in frischem oder trockenem Zustande [Mc Clendon-Shuck (947), Zucker-Barnett (1571), Boas (145), Chick-Roscoe (219), Goldblatt-Zilva (467)] auch im Äther-Alkohol- und Acetonextrakt aus Spinat [Willimott-Wokes (1528)], aus Spinat, Salat, Sellerie, Tomaten, Kartoffeln, Karotten [Shipley-Mc Kinney-Mc Collum (1329)], weiterhin im Karottensaft [Glanzmann (459)], in Orangen [Willimott (1529)], in Weizen-, Gersten-, Maiskörnern, in Bohnen, bei allen vor oder nach der Keimung [Stepp (1370), György-Schall (557)] nicht ermittelt werden. Die teilweise entgegengesetzt lautenden Angaben von Völtz-Kirsch (1462) und von Schittenhelm-Eisler (1273, 1274), die beim Keimungsprozeß, auch wenn dieser im Dunkeln stattgefunden hat, die Entstehung von Rachitisschutzstoff beobachtet zu haben glauben, beruhen entweder auf ungenügender Beachtung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der verfütterten Nahrung [Völtz-Kirsch (1462)] oder aber [bei Schittenhelm-Eisler (1273, 1274)] auf ungeklärten Fehlerquellen¹. Sommergemüse, auch Grasarten wie Klee, Alfalfa, die den Sonnenstrahlen direkt ausgesetzt sind, können [brauchen aber nicht, Heß-Weinstock (636), Bethke-Kennard-Kek (103)] das D-Vitamin in merklichen Mengen [Chick-Roscoe (219), Roscoe (1205), Shipley-Mc Kinney-Mc Collum (1329), Steenbock-Black (1360), Soames-Leigh-Clare (1348a)], die jedoch für praktische Zwecke immer noch zu vernachlässigen sind, enthalten.

Für die Verhältnisse im Säuglingsalter von besonderer Wichtigkeit ist die Kenntnis des Vitamin-D-Gehaltes in der Milch, im besonderen in der Frauenmilch und in der Kuhmilch. Auch diese Frage konnte exakt erst durch Zuhilfenahme der experimentellen Rattenrachitis beantwortet werden. Wir wissen heute, daß der Vitamin-D-Gehalt der Kuhmilch sicher höher ist als der der Frauenmilch [Lesné-Vagliano (906), Heß-Weinstock (665), Outhouse-Macy-Brekke (1081), Macy-Outhouse (964)], wenn auch immer noch so gering, daß er für die Bekämpfung der kindlichen Spontanrachitis bei Vermeidung von einseitiger Milchüberfütterung nicht in Betracht gezogen werden kann. Wurde der Quotient $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Nahrung, auch nach Zusatz von Kuh- oder Frauenmilch, wie es erforderlich ist, durch entsprechende Ca- bzw. P-Mengen jeweils auf konstanter Höhe gehalten, so erwies sich in den Versuchen von Outhouse-Macy-Brekke (1081) ein tägliches Angebot von 30 cm Kuhmilch bei experimentell rachitischen Ratten, therapeutisch und prophylaktisch wirksam, während 40 cm Frauenmilch unter gleichen Bedingungen die Rachitis unbeeinflusst ließen (Tabelle S. 855). Durch Bestrahlung der Milch oder der stillenden Frau und der milchspendenden Kuh kann dann der Vitamin-D-Gehalt der Milch — wie wir es noch sehen werden — innerhalb gewisser Grenzen angereichert werden.

¹ Anm. b. d. Korrektur: Laut persönlicher Mitteilung hält Herr Schittenhelm die Frage noch nicht für entschieden und kündigt die Veröffentlichung neuer Versuche an.

Tabelle nach Outhouse - Macy - Brekke (1981).

Unter- suchte Milch	Die rachitogene Vor- bereitungsperiode			Die „Heilperiode“ (7 Tage)				„Linienprobe“		Röntgen- befund	Knochen- analyse		
	Dauer	wöchentliche Gewichts- zunahme	wöchentliche Futterzufuhr	Milch	Lebertran	Grunddiät (wöchentlich)	Gewichts- zunahme (wöchentlich)	Knorpelwuche- rungszone	Verkal- kung der provisori- schen Zone		Asche	Ca	P
Frauen- milch	35	8	45					breit, unregelm.	negativ	floride R.	28,1	10,1	4,5
	28	10	48	25	0	30	9	breit, unregelm.	negativ	floride R.	27,7	9,7	4,1
	28	9	43	25	5	29	2	breit, weniger unregelmäßig	positiv	heil. R.	28,2	9,9	4,4
	21 - 28	10	49					breit, unregelm.	negativ	floride R.	30,5	10,8	4,8
	21	11	51	30	0	34	9	breit, unregelm.	negativ	floride R.	29,7	10,2	4,6
	21	10	49	30	5	31	7	breit, regelmäÙ.	positiv	heil. R.	33,5	11,3	5,1
	21 - 28	9	44					breit, unregelm.	negativ	floride R.	32,8	11,6	5,2
	21	11	50	40	0	30	4	breit, unregelm.	negativ	floride R.	32,9	11,4	5,2
	21	9	55	40	5	24	3	breit, regelmäÙ.	positiv	heil. R.	35,3	10,9	5,1
	Kuh- milch	32	2	27					breit, unregelm.	negativ	Rachitis	30,4	10,2
32		12	39	10 ¹	0			breit, unregelm.	negativ	Rachitis	30,6	10,6	4,9
32		10	35	10 ¹	5			eng, regelmäÙig	positiv	normal	47,5	17,3	8,5
16 - 28		8	43	—	—	—	—	breit, unregelm.	negativ	—	30,7	11,1	5,1
16 - 28		10	43	30	0	26	14	breit, regelmäÙ.	positiv	—	40,8	15,1	7,1
16 - 21		8	41	30	5	26	8	breit, regelmäÙ.	positiv	—	39,8	15,3	7,3

E. Mellanby (998, 495) und im Anschluß an ihn neuerdings Holst (702, 703) nehmen neben einem spezifischen kalkansatzfördernden Vitamin auch einen ebenfalls spezifischen rachitogenen Faktor, ein sog. „Toxamin“ [Mellanby (999)] an. Dieser schädliche, die Entstehung der Rachitis begünstigende Stoff, der allerdings keine unbedingt notwendige Bedingung der experimentellen Rachitis darstellt, soll nach den Tierexperimenten der erwähnten Autoren hauptsächlich in Cerealien und zwar in erster Linie im Hafermehl, vorkommen. Kochen mit Salzsäure zerstört ihn und nimmt somit den Cerealien ihre rachitogene Wirkung [Green - Mellanby (495)]. Der Wert dieser Feststellungen wird erheblich dadurch beeinträchtigt, daß sie sich nur auf die als Testobjekt in vieler Hinsicht weniger geeignete „Ca-arme“ Rachitisform beziehen. Allerdings ließen sich in eigenen noch nicht abgeschlossenen Versuchen die Angaben von Mellanby und Holst, wenn auch einstweilen nicht mit der erforderlichen Exaktheit, auch für die „P-arme“ Rachitis der Ratten reproduzieren. Erst mit der Einführung geeigneter an Cerealien reicher, rachitogener Diätformen, über die wir zur Zeit noch nicht verfügen, wird dieses in seiner Bedeutung nicht zu unterschätzende Problem, genau bearbeitet werden können.

Die bisher ausführlich erörterte experimentelle Rachitisform wies, außer in dem klinischen Bilde, auch in ihrem Blutchemismus und in ihrer prophylaktisch-therapeutischen Beeinflußbarkeit einen beachtenswerten Parallelismus zur spontanen menschlichen Rachitis auf. Es besteht jedoch die Möglichkeit bei Tieren unter Zuhilfenahme besonderer Faktoren eine rachitisähnliche Störung zu verursachen, die diese Analogien nicht mehr erkennen läßt. So bewirken

¹ „Prophylaktische“ Versuche.

Strontium [Stoeltzner (1384), Lehnerdt (900), Shipley - Park - Mc Collum - Simmonds - Mc Kinney (1328), Protti (1153)], Thallium [Buschke - Peiser (191), Buschke - Klopstock - Peiser (192), Eckstein (307)], große Mengen von Eisen [Waltner (1483)] bei Tieren (Hunden, Ratten, Hühnern) schwere, durch Lebertran, Bestrahlung nicht beeinflussbare rachitische, rachitisähnliche Veränderungen, auffallenderweise mit gleichzeitiger Störung der Blut-Ca- und P-Verteilung, hier also in Übereinstimmung mit der bisher besprochenen experimentellen Rachitisform.

Bei Tieren läßt sich eine „porotische Malacie“ der Knochen auch durch Anlegung einer Gallenfistel, oder aber durch Ableitung der Galle in die Harnblase [Dieterich (275), Tammann (1406), hier auch Literatur], d. h. durch langdauernde Gallenverluste erzielen. Diese Form der experimentellen Rachitis wird durch Bestrahlung, Zufuhr von Rachitisschutzstoff günstig beeinflusst, besitzt jedoch keine praktische Bedeutung¹.

Bei jungen Kaninchen, ebenso bei jungen Ratten (15—29 Tage alt) führt auch Thyreodektomie zu einer klinisch und histologisch rachitisähnlichen und durch D-Vitamin unbeeinflussbaren Ossificationsstörung [Kunde-Williams (870)]. Um ein rein thyreoprives Symptom dürfte es sich dabei wohl kaum handeln, wissen wir doch, daß angeborene Athyreose beim Säugling eine rachitische Stoffwechselstörung sozusagen ausschließt [Siegert (1340)]. Uns erscheint es wahrscheinlicher, daß diese nach Thyreodektomie bei jungen Tieren auftretende Rachitis mit einer beim operativen Eingriff kaum vermeidbaren Verletzung der Epithelkörperchen und dem so erzielten latent-tetanischen Zustand in kausalem Zusammenhang steht. Denn die latente Tetanie bewirkt die gleiche Störung im Blutchemismus, wie die „Ca-arme“ Form der alimentär bedingten experimentellen Rattenrachitis, könnte demnach auch zu den gleichen rachitisähnlichen Knochenveränderungen führen.

Experimentelle Tetanie.

Der einfachste und üblichste Weg, Tetanie bei Tieren experimentell zu erzeugen, besteht in der operativen Entfernung der Epithelkörperchen. Indessen weicht diese parathyreoprive Tetanie in vieler Hinsicht von der „idiopathischen“, mit der rachitischen Stoffwechselstörung verwandten Tetanie der Kinder und der Erwachsenen ab. Sie läßt sich nicht oder in nur ungenügendem Maße durch den spezifischen Rachitisschutzstoff prophylaktisch und therapeutisch bekämpfen. Auch führt sie nicht zu sehr ausgeprägten „rachitischen“ Knochenveränderungen, wobei allerdings vermerkt werden muß, daß die Epithelkörperchenexstirpation in der Regel bei ausgewachsenen, nicht mehr im Rachitisalter stehenden Tieren ausgeführt wird. Die erwähnten Versuche von Kunde-Williams (870) deuten schon darauf hin, daß bei inkompletter und somit nicht rasch tödlich endender Parathyreodektomie rachitische Störungen bei ganz jungen Tieren beobachtet werden können. Die schon vor längerer Zeit von Erdheim (337—339) beschriebenen Knochen-, Zahnveränderungen, die mangelhafte Kallusbildung [Dieterich (276)] bei parathyreodektomierten Tieren gehören ebenfalls hierher. Wie dem auch sei, die Unbeeinflussbarkeit der Epithelkörperchentetanie durch Antirachitica räumt dieser Tetanieform eine

¹ Sie dürfte vermutlich auf den sehr verschlechterten Kalk- und D-Vitamin- (Provitamin-) Bilanz, die sowohl die Resorption, wie die Ausscheidung (durch die Galle geht viel Kalk und mit Cholesterin auch Ergosterin — Provitamin — verloren) betrifft, beruhen.

gesonderte Stellung ein. Trotzdem bestehen zwischen Epithelkörperchen und den malacischen, achalicotischen Knochenerkrankungen vielfache pathogenetische Beziehungen, die noch ausführlich im Zusammenhang mit der Pathogenese der Tetanie, behandelt werden sollen. Zur Vermeidung von Wiederholungen erübrigt sich die weitere Besprechung der Epithelkörperchentetanie an dieser Stelle.

Die „Ca-arme“, exogen durch Vitaminmangel und entsprechende Verschiebung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Nahrung/ erzeugte experimentelle Rattenrachitis, dürfte als biologisches Modell der idiopathischen Tetanie des Kindes ebenso nahe stehen, wie die „P-arme“ Form der unkomplizierten Spontanrachitis. Man könnte sogar die Rachitis als die „P-arme“ und die Tetanie als die „Ca-arme“ Rachitis, d. h. als 2 verschiedene scharf getrennte Rachitisarten auffassen [Shipley - Park - Mc Collum - Simmonds (1927)] eine Schlußfolgerung, die — wie wir es noch sehen werden — einen nur sehr beschränkten Wert hat, da sie mit dem häufig zu beobachtenden Übergang von Rachitis in Tetanie, und umgekehrt, beim Menschen nicht rechnet. Tatsache bleibt jedoch, daß bei der „Ca-armen“ Form der Rachitis tetanische Übererregbarkeitssymptome [Stoltenberg (1935)] und für die Tetanie charakteristische blutchemische Werte (Hypocalcämie mit normalem Phosphat Spiegel) zur Regel gehören und daß mit Heilung der Rachitis auch diese Symptome verschwinden. Zufuhr von Phosphaten, und zwar von alkalischen oder neutralen, nicht aber von sauren Gemenen führt bei „P-arm“ ernährten rachitischen Ratten häufig schlagartig einen echten tetanischen Zustand herbei [Karelitz - Shohl (1904), Shohl-Bennett-Weed (1934, 1935), Shohl-Bing (1937)]. Die endogen bedingte Phosphatstauung im Blut bei Hunger kann bei einer P-armen Rachitis, nicht aber bei gesunden Ratten mit ihrem zäh verteidigten normalen Blutchemismus, ebenfalls plötzlich eine starke Hypocalcämie und tetanische Manifestationen erzeugen [Cavins (1909), Wilder (1924)]. Diese akute Tetanie führt bei den Ratten gar nicht so selten in einem charakteristischen tetanischen Krampf zu Tode [Karelitz - Shohl (1904)].

Pathogenese.

Die Analogisierung der experimentellen Rattenrachitis mit der menschlichen Spontanrachitis ließ sich im vorhergehenden in vielen Einzelheiten durchführen, so hauptsächlich in bezug auf die therapeutischen Verfahren. Beide können durch D-Vitamin bzw. Licht bekämpft werden, ebenso erwies sich bei beiden eine knappe Ernährung von günstigem Einfluß. Es fragt sich nun aber, ob der ausschlaggebende Faktor für die Entstehung der Rattenrachitis: die pathologischen Werte für den Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Nahrung, auch für die menschliche Spontanrachitis angewandt werden kann.

Die schon erwähnte klinische Erfahrungstatsache, daß die kindliche Rachitis weder durch Kalk-, noch durch Phosphatzufuhr zur Heilung gebracht werden kann, spricht sowohl gegen einen rein absoluten, wie auch relativen Salz- oder Phosphatmangel als ätiologischen Faktor. Die spezifische Hypophosphatämie müßte — in Analogie zur experimentellen Rattenrachitis — einer Verschiebung des Quotienten

$\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Nahrung zugunsten des Zählers ihre Ursache verdanken. Wir finden

nun in der Frauenmilch $\frac{\text{Ca}}{\text{P}} = 1,31$, in der Kuhmilch $\frac{\text{Ca}}{\text{P}} = 0,79$, d. h. wir müßten viel eher bei den Brust-, als bei den Flaschenkindern mit dem Auftreten der rachitischen Hypophosphatämie rechnen, was aber durchaus nicht der Fall ist. Freilich könnte man auch noch die Möglichkeit berücksichtigen, daß diese

Mittelzahlen, deren wir uns zur Berechnung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ bedient haben,

in bestimmten Einzelfällen völlig versagen. Hier könnte dann auch ein entsprechender „rachitogener“ Quotientwert zustande kommen. Solche Analysen sind in der letzten Zeit, besonders in der Frauenmilch ausgeführt worden, in der überwiegenden Mehrzahl mit vollkommen negativen Ergebnissen [v. Meysenbug (1011), de Buys - v. Meysenbug (258), Burhans - Smith (189), Telfer (1412)]. Wenn nun aber schon für die Frauenmilch die aus der Lehre der experimentellen Rachitis postulierte Forderung einer entsprechenden, wenn auch vielleicht nur fallweise auftretenden Verschiebung (Erhöhung) der Werte des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ nicht erbracht werden konnte, so ist sie für die Kuhmilch mit den

schon ursprünglich fast nur die Hälfte niedrigeren Quotienten $\left(\frac{\text{Ca}}{\text{P}}\right)$ kaum zu erwarten. Ebensowenig ließen sich jahreszeitliche Schwankungen im Werte des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Kuhmilch, die man dann mit der Morbiditätskurve der Rachitis hätte in Beziehung bringen können, nachweisen [Lenstrup s. (550)].

Der geringe Ca-Gehalt der Frauenmilch gewinnt höchstens nur für Frühgeburten mit ihrem hohen Kalkbedarf eine ätiologische Bedeutung. Es ist nicht ausgeschlossen, daß an der Entstehung der Frühkraniotabes, deren rachitische Natur noch nicht einwandfrei feststeht, bei Frühgeburten dieses alimentäre Kalkunterangebot eine ausschlaggebende oder zumindest unterstützende Rolle spielt [Schabad (1248), Stoeltzner (1384), Hamilton (565, 566), Muhl (1040)].

Als die übergeordnete Bedingung der experimentellen Rattenrachitis haben wir den exogen (alimentär) gestörten Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ kennen gelernt. Es liegt nahe, die bei der „P-armen“ Form nachweisbare Hypophosphatämie mit dem entsprechend veränderten Quotientwert $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in Beziehung bringen zu wollen.

Sie dürfte ihren Ursprung der „unteleologischen“ Abwehrmaßnahme des Organismus verdanken, sich des durch die Nahrung zugeführten Kalküberschusses auf Konto seiner eigenen P-Bestände zu entledigen. Denn der Kalk kann mit wenigen Ausnahmen nur in Form von Kalkphosphat durch die Faeces ausgeschieden werden.

Wie haben wir uns nun die Entstehung der Hypophosphatämie bei der menschlichen Spontanrachitis vorzustellen? Der rein exogene Faktor eines

gestörten Verhältnisses des Ca zu P in der Nahrung fällt hier nach dem Gesagten weg. Könnte vielleicht dieses ätiologische Moment dadurch in Erscheinung treten, daß sich der Quotient $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ erst im Darm sekundär verschiebt? Das eine

Knochensalz (Ca oder P) müßte dann im Übermaß, das andere wenig oder gar nicht zur Resorption gelangen. Einen solchen oder mindestens ähnlichen Mechanismus nehmen nun im Anschluß an die früheren Vorstellungen Dibbelts (272, 273), zum Teil Schloß' (1283), auch jetzt noch besonders englische [Findlay (363), Parsons (1098), Telfer (1409—1411, 1413)], amerikanische [Howland (732), Orr-Holt-Wilkins-Boone (1076, 1077)] Autoren an. Den Ausgangspunkt dieser Anschauungen bilden die besonderen Verhältnisse der Ca- und P-Ausscheidung bei der menschlichen Spontanrachitis.

Im floriden Stadium der Rachitis besteht eine stark verschlechterte Ca- und P-Bilanz, die in seltenen Fällen sogar negativ werden kann. Mit der Heilung geht eine erhöhte Ca- und P-Retention parallel. Dies ließ sich sowohl für den Lebertran [Schabad (1245—1254), Schloß (1279—1283), Orgler (1074), Birk (121)], wie auch für die Bestrahlung [Lasch-Wertheimer (885—886), Orr-Holt-Wilkins-Bonne (1076, 1077), vgl. auch Degkwitz (261), v. Raczynski (1160)], für bestrahltes Olivenöl [Steenbock-Daniels (1362), Brahm-Mende (167)], für bestrahlte Milch [Kramer (859)], für bestrahltes Ergosterin [Verfasser (554), Hottinger (723)] experimentell beweisen.

Die Kalk- und Phosphorverluste erfolgen bei florider Rachitis hauptsächlich durch die Faeces [Schabad (1245—1247), seither allgemein — auch für die Osteomalacie — Miles-Chi Tung-Feng (1012) bestätigt]. Der Urinkalkwert bewegt sich stets innerhalb normaler Grenzen, während die Phosphatausscheidung im Urin eher erhöht gefunden wird. Da aber der „Stuhlphosphor“ die im Urin eliminierten P-Mengen trotzdem noch stark übersteigt, so könnte man — nach dem Vorschlage Schabads — immerhin noch von einer „relativen“ Hypophosphaturie sprechen. Bei der Heilung wird hauptsächlich, ja fast ausschließlich der Stuhlkalk und Phosphor eingespart. Der Urin-P kann in manchen Fällen leicht zunehmen, ebenso auch der Urinkalk. Diese Zunahmen sind jedoch keineswegs so konstant, wie das neuerdings von Telfer (1413), Findlay (363) u. a. behauptet wird. Wir finden in der Rachitisliteratur zahlreiche und sicher zuverlässige Angaben [Orgler (1074), Schloß (1280), Hensch-Kramar (606), Rupprecht (1230), Hoag-Rivkin-Weigele-Berliner (689)], die beim Heilungsprozeß nicht nur keine Zunahme der Urinphosphor- und Kalkwerte, sondern eher eine Abnahme erkennen lassen. Bei Brustkindern gehört sogar Abfall der erhöhten Urinphosphatausscheidung bei heilender Rachitis zur Regel [Schloß (1283)]. Hiermit entfällt aber ein wichtiges Argument, dessen sich die Anhänger der Lehre von der ~~ver-~~hinderten Ca- und P-Resorption bei der Rachitis mit Vorliebe zu bedienen pflegen. Nach der Deutung dieser Autoren läuft der Kalk- und P-Stoffwechsel bei der Rachitis in folgender Weise ab: Aus unbekanntem Gründen entgehen der Nahrungskalk und Phosphor im Darm der Resorption, sie werden im Stuhl als tertiäres Calciumphosphat ausgeschieden. Bei der Heilung können nun Kalk und Phosphor die Darmwand wiederum normal passieren, werden als Knochenbausteine retiniert, erscheinen zum Teil aber auch im Urin. Gerade diese Erhöhung der Urin- / Kalk- und Phosphorwerte soll die Richtigkeit dieser Anschauungen

beweisen. Demgegenüber dürften nicht allein die Inkonstanz dieser letzt erwähnten Befunde oder die Schwierigkeiten, mit denen die Reproduzierbarkeit von Kalk- und Phosphatstoffwechseluntersuchungen im allgemeinen zu kämpfen hat, sondern auch gewisse experimentelle Daten, und vielleicht noch mehr rein theoretische Überlegungen die Gültigkeit der These von der Behinderung der Ca- und P-Resorption als einem wichtigen genetischen Faktor der Rachitis stark einschränken, vielleicht sogar völlig in Abrede stellen.

Wir müssen zunächst von der experimentell eindeutig bewiesenen Tatsache ausgehen, daß die Phosphat- und in erster Linie die Kalksalze hauptsächlich im Dickdarm zur Ausscheidung gelangen und somit vom unresorbiert gebliebenen Ca- und P-Anteil überhaupt nicht getrennt werden können. Die Annahme Telfers, daß der durch den Stuhl ausgeschiedene Kalk ausschließlich aus dem Nahrungskalk stammen würde, dürfte demnach den tatsächlichen Verhältnissen kaum entsprechen. So fand Grosser (515) bei Kindern auch nach Kalkinjektion erhöhte Ca- und P-Werte in den Faeces. Die in manchen, wenn auch seltenen Fällen zutage tretende negative Kalkbilanz setzt — von den minimalen Kalkmengen im Urin berechtigterweise abgesehen — ebenfalls eine erhöhte Ca-Ausscheidung in den Darm voraus, denn eine reine Resorptionsstörung könnte nur eine Bilanz ± 0 hervorrufen. Zur Erklärung der rachitischen Hypophosphatämie müßte man übrigens folgerichtig für den Phosphor eine relativ stärker behinderte Resorption postulieren, als für den Kalk. Hiermit stehen aber wiederum die tatsächlichen Befunde in auffälligem Gegensatz. Man könnte eher für den Kalk, der im Urin fast völlig fehlt, mit der Annahme einer mangelhaften Resorption auskommen, als für den P, der bei Rachitis im Urin häufig sogar in die Norm übersteigenden Mengen zur Ausscheidung gelangt. In diesem letzteren Sinne würde auch der relative Phosphorreichtum der Kuhmilch $\left(\text{niedriger Quotientwert } \frac{\text{Ca}}{\text{P}} \right)$ sprechen. Wenn nun daraus Findlay (363) tatsächlich die richtige Konsequenz zieht und für den Kalk stärkere Resorptionsverluste als für den Phosphor in Rechnung zu stellen glaubt, so gibt er damit gleichzeitig die von seinem Standpunkte aus einzige Erklärungsmöglichkeit für die rachitische Hypophosphatämie auf und vermag allein die seltene tetanische Hypocalcämie dem Verständnis näherzubringen. Andererseits stellt sich aber Howland (732), der um die Hypophosphatämie erklären zu können, den Findlayschen Satz umkehrt und die relativ stärkere Resorptionsbehinderung für den Phosphor in Anspruch nimmt, mit den gegebenen experimentellen Daten in Widerspruch. Auch der in der letzten Zeit erhobene Befund [Warkany (1487, 1488)] von der erniedrigten „phosphatämischen“ Kurve bei florider Rachitis, der beim ersten Eindruck die Howlandsche These zu stützen schien, erwies sich später — abgesehen von den völlig negativen Ergebnissen Murdochs (1041) — als in diesem Sinne nicht stichhaltig. Warkany beobachtete nach peroraler Phosphatzufuhr, bei in kurzen Zeitabständen wiederholten Blutanalysen im florid rachitischen Stadium einen viel geringeren Anstieg der Phosphatzahlen als bei heilender Rachitis oder in der Norm, d. h. eine erniedrigte „phosphatämische“ Kurve. Nach Heymann (679) wird jedoch die gleiche erniedrigte Kurve auch nach parenteraler Phosphatzufuhr, also nach Ausschaltung der Darmresorption gefunden. Demzufolge kann nur eine starke Phosphatausscheidung aus dem Blut und nicht eine Resorptionshemmung die

Ursache dieses eigenartigen Symptoms sein. Im Hinblick auf all diese Überlegungen und Befunde erscheint es uns wahrscheinlicher und begründeter, die Genese der Hypophosphatämie und ebenso auch der Hypocalcämie nicht in exogenen Faktoren, zu denen wir auch noch die behinderte Darmresorption rechnen möchten, sondern in Vorgängen des intermediären Stoffwechsels des inneren Zellebens zu suchen. Dafür spricht auch die Unbeeinflussbarkeit der menschlichen Spontanrachitis mit exogen erhöhtem Kalk- oder Phosphatangebot im Gegensatz zu der experimentellen Rattenrachitis. Denn selbst wenn die Störung in der Blut-Ca- und Phosphatverteilung erst infolge der verschlechterten Resorptionsverhältnisse im Darm entstanden sein würde, müßte ein erhöhtes Phosphat- oder Kalkangebot noch kompensierend wirken können. Für eine völlige Resorptionssperre fehlt jeglicher Anhaltspunkt.

In neuerer Zeit wurden — wie schon bei der Besprechung der experimentellen Rattenrachitis dargetan — auch die Reaktionsverhältnisse im Darm, hauptsächlich zur Erklärung von gewissen therapeutischen Maßnahmen, herangezogen. So erwähnte schon Schloß (1283), daß bei rachitischen Kindern die Stuhlreaktion meist stark alkalisch ist, und beim Heilungsprozeß, so auch insbesondere unter Lebertraneinfluß in saure Werte umschlägt. Ähnliche Beobachtungen wurden später von verschiedenen Autoren (s. S. 852) auch bei der experimentellen Rattenrachitis gemacht. Man wollte dann die alkalische Stuhlreaktion dafür verantwortlich machen, daß die Kalksalze im Dünndarm (!) nicht resorbiert bzw. in diesem alkalischen Chymus in Form des Kalkphosphates präzipitiert werden. Jones berichtet sogar über, allerdings sehr angreifbare, therapeutische Versuche mit HCl-Gaben, die der Säuerung des Dünndarmchymus dienen sollten, bei Kindern (791). Über weitere „Erfolge“ mit diesem Verfahren ist seither nichts bekannt geworden, nur Heß - Matzner teilten völlig negative Ergebnisse mit (633). Abgesehen davon, daß es sicher unstatthaft ist, aus der Stuhlreaktion Schlüsse auf die im Dünndarm herrschenden Verhältnisse zu ziehen, erweist sich auch die Voraussetzung dieser „Säuretherapie“, die Konstanz der hohen Stuhllakalescenz und die Säuerung der Faeces mit beginnender Heilung keineswegs als konstant [Schloß (1283), Redman (1167)].

Mehrere Autoren [Telfer (1413), Klinke (829), Parsons (1098)] glauben auch die Gallensekretion als einen die Kalkresorption regulierenden Faktor, mit der vermeintlichen Resorptionsstörung in Verbindung bringen zu dürfen. Sie weisen darauf hin, daß die Ca-Resorption bei fehlender Kalksekretion, so bei Gallengangatresie, bei Stauungsikterus [Schlesinger (1276), Telfer, Parsons l. c.] stark gehemmt ist, und daß bei Tieren Choledochusunterbindung [Buchbinder - Kern (183—185), Emerson (334)] zu einer Hypocalcämie, d. h. tatsächlich zu einer Störung der Blut-Ca- und P-Verteilung führt. Hierzu ist jedoch zu vermerken, daß ein völliges Versiegen der Gallenabsonderung in den Darm so selten ist, daß sie für die sehr verbreitete rachitische Erkrankung kaum in Betracht gezogen werden kann, wie wir dies bereits bezüglich der experimentell bei Tieren erzeugten Knochenveränderungen bei Gallenfistel (s. S. 856) betont haben. Andererseits ist die Hypocalcämie bei Choledochusunterbindung oder bei Gallengangatresie, also bei Zuständen ohne jegliche Gallensekretion in den Darm weder bei Tieren [Snell - Green - Rowntree, Walters-Bowler, King-Stewart, King-Bigelow-Pearce, Lee-Vincent — zit. nach Brougher (176)] noch bei Säuglingen so konstant, daß wir die tetanische Hypocalcämie einer vielleicht auch nur partiell gestörten Gallensekretion in Beziehung bringen dürften. In 4 untersuchten Fällen von Gallengangatresie (bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis 9 Monaten) fanden wir folgende Serum-Ca- und P-Werte: 1. Ca: 10,2; 10,4; 9,6; 8,8 mg⁰/₁₀₀ und 2. P = 4,1; 5,0; 3,1; 1,7 mg⁰/₁₀₀, mithin nur ein einziges Mal (beim 9 Monate alten Kind) eine fast noch innerhalb des normalen Bezirkes liegende leichte Serumkalkverminderung. Auch Hertz stellte bei einem Fall von Gallengangatresie normale Kalk- und Phosphatzahlen im Serum fest (610).

Nicht nur für den Ursprung der rachitischen Hypophosphatämie und der tetanischen Hypocalcämie, sondern auch für die Wirkung der antirachitischen Verfahren, wie für den Lebertran, für die direkte und indirekte Bestrahlung

möchten wir den Angriffspunkt vornehmlich in den intermediären Stoffwechsel verlegen. Den besten und eindeutigsten Beweis für die Richtigkeit dieser These lieferten erst die neueren Versuche mit Überdosierung von stark wirkenden Antirachiticis. Langdauernde Zufuhr von hohen Dosen bestrahlten Ergosterins bewirkt bei Tieren und bei Kindern — wie es ausführlich in einem anderen Zusammenhang dargetan werden soll¹ — eine starke Erhöhung des Kalk-, viel seltener des Phosphatspiegels, oft weit über die Norm hinaus, und gelegentlich eine deutliche Kalkverarmung der Knochendiaphysen mit sekundär verschlechterter Kalkbilanz: Veränderungen, die allein durch Darmvorgänge, insbesondere durch eine erhöhte Resorption von Knochensalzen nicht zu erklären wären und gebieterisch auf den intermediären Stoffwechsel als Angriffsort hinweisen.

Die Frage, wie so es aber dann bei florider Rachitis zu dem besonderen Ausscheidungsmodus, mit Bevorzugung der Darmwege für den Kalk und Phosphor kommt, wird am besten unter Zuhilfenahme der bekannten, bei der Rachitis obwaltenden blutchemischen Störungen beantwortet. Sicherlich hängt die Phosphatausscheidung durch die Nieren, anscheinend vielmehr als die durch den Darm, vom Blutphosphatspiegel ab. Bei bestehender Hypophosphatämie entsteht dann leicht eine, zumindest relative Hypophosphaturie. Bei heilender Rachitis, mit dem gleichzeitigen Anstieg der Serumphosphatwerte wird die Phosphatausscheidung durch die Nieren wieder erleichtert. Die gebesserte Phosphorretention kann dann nur oder hauptsächlich durch Einsparung des Faecesphosphors in Erscheinung treten. Was nun die Kalkausscheidung anlangt, so wissen wir, daß der Kalk stets, auch in der Norm, überwiegend durch den Darm ausgeschieden wird. Durch die Nieren kann der Kalk in größeren Mengen nur als saures Kalkphosphat ausgeschieden werden. Bei der Rachitis sind diese Bedingungen jedoch nicht gegeben, in erster Linie — wie bereits erwähnt — wahrscheinlich schon wegen der bestehenden Hypophosphatämie. Der intermediär nicht verwendete Kalk, vermehrt mit dem der Resorption entgangenen Anteil, dessen Existenz wir auch nach dem Gesagten nicht leugnen möchten, wird demnach bei florider Rachitis hauptsächlich in den Faeces erscheinen müssen. Auch eine gebesserte Retention wird dann folgerichtig nur im Faeceskalk zum Ausdruck kommen können.

Die gestörte Blut-Ca- und P-Verteilung, der wir in Analogie zur experimentellen Rattenrachitis auch für die menschliche Spontanrachitis eine besondere Rolle zugesprochen haben, führt sowohl bei der Rachitis wie bei der Tetanie zu einer Reihe weiterer sekundärer Stoffwechselveränderungen. Betrachten wir zunächst die entsprechenden Verhältnisse bei Hypophosphatämie, d. h. bei der unkomplizierten Rachitis. Hier ist in erster Linie die Störung des Säurebasenhaushaltes zu nennen. Die schon physiologisch etwas gesenkte CO₂-Kapazität, die Alkalireserve des Blutes im Säuglingsalter erfährt bei der Rachitis eine weitere Abnahme [Burgeß - Osman (188), Verfasser - Kappes - Kruse (547), Blum und seine Mitarbeiter (131—133), Leenhardt-Chaptal (894, 895)]. Auch bei der Osteomalacie [Novak-Porges (1069a), Blum - Delaville-van Cauaert (131—133)] und bei der Spontanrachitis der Tiere besteht eine Verminderung der Alkalireserve. Eine Änderung in der aktuellen Reaktion des Blutes konnte bisher nicht festgestellt werden [Verfasser - Kappes-

¹ S. S. 937. Hier auch Literaturangaben.

Kruse (547)]. Da eine Verminderung der Alkalireserve nach unseren heutigen Kenntnissen ebenso bei Acidose, wie bei Alkalose — hier infolge erhöhter Erregbarkeit des Atemzentrums vorkommen kann — so ist sie nicht als sicheres Zeichen einer Acidose aufzufassen. Erst nachdem im Urin florid rachitischer Kinder eine gegen die Norm stark erhöhte Säureausscheidung gefunden wurde [Verfasser (529), Hodgson (692), Burgeß - Osman (188), Hottinger (714)], hat die Annahme einer „acidotischen Stoffwechselrichtung“ [Freundenberg-György (406)] als gesichert zu gelten. Bei der Rachitis besteht also eine erhöhte intermediäre Bildung von sauren Stoffwechselprodukten, die dann auch den bekannten Neutralisationsmechanismus mit Hilfe intermediärer Ammoniakbildung in Gang bringen. Die Ammoniakausscheidung kann im Urin oft so starke Grade annehmen, daß die Reaktion des Urins gegen die alkalische Seite verschoben ist (Hodgson, Verfasser).

Die rachitische Acidose hat ihren Ursprung in den Geweben, in den Zellen [Freundenberg - György (406)]. Eine Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten, die einer solchen Acidose zugrunde liegt, setzt eine veränderte „Stoffwechselintensität“ voraus. Je schneller eine Reaktion verläuft, um so weniger Zwischenprodukte treten auf, je langsamer um so mehr. Bei einer Stoffwechselverlangsamung muß demnach die Entstehung der Endprodukte gegenüber den Zwischenprodukten von saurem Charakter relativ stark verzögert sein. Der Einwand, daß auch die Kohlensäure als Endprodukt eine Säure ist, dürfte schon deswegen nicht anschlagen, weil sich der Organismus gegen die Kohlensäure mit Hilfe der Puffersysteme erfolgreich schützen und sie auch rascher (durch die Lungen, aber auch die Zellen sind für die Kohlensäure besonders permeabel) eliminieren kann, als die ebenfalls sauren (oft auch noch stärker sauren, z. B. Milchsäure) Zwischenprodukte.

Stoffwechselträchtigkeit ist in gewissem Sinne mit einer verschlechterten Gewebsatmung gleichzusetzen. Zustände, die durch herabgesetzte träge Oxydationsvorgänge charakterisiert sind, müssen demnach eine Acidose aufweisen, so tatsächlich bei der Narkose, bei der alimentären Intoxikation, Atrophie der Säuglinge usw.

In diese Gruppe von acidotischen Zuständen möchten wir nun auch die Rachitis eingerechnet wissen [Freundenberg - György (406), Pritchard 1151—1152)]. Die Spezifität der rachitischen Acidose beruht zum größten Teil, wenn nicht ausschließlich auf der Hypophosphatämie. Vom Phosphation wissen wir nun, daß es an den intracellulären Oxydationsprozessen in erheblichem Maße mitbeteiligt ist, nicht nur im Muskelgewebe (Emden, Meyerhof, Thunberg, Warburg), sondern in sämtlichen Körperzellen [Verfasser (520, 528) — hier Literatur]. Die Verbrennungsvorgänge werden durch das Phosphation stark gefördert.

Die Annahme einer besonderen Stoffwechselträchtigkeit bei Rachitis gewann in neueren Experimenten stark an Beweiskraft. So konnte schon früher Niemann zeigen (1052), daß Rachitiker auf Fettzulagen mit einem viel intensiveren Emporschnellen des Ammoniakkoeffizienten im Urin antworten als normale Kontrollkinder. Landsberger (873) verfolgte die Ausscheidung der Ketonkörper. Unter normalen Verhältnissen wurden bei Rachitikern und bei gesunden Kindern durchschnittlich gleiche Werte gefunden. Ersetzte man dagegen die Nahrung isodynam durch eine fettreiche Kost, so kam es nur bei Rachitikern — in Konsequenz der postulierten Stoffwechselverlangsamung — zu einer gesteigerten

Ausscheidung von Ketonkörpern. Der von Hottinger (714) gebrachte Nachweis, daß rachitische Kinder organische Säuren im Urin in erhöhten Mengen ausscheiden, gehört als Symptom der „Stoffwechselträgheit“ ebenfalls hierher. Von Interesse — weil in erster Linie wohl auch von der rachitischen Acidose abhängig — ist weiterhin auch der Befund einer besonders stark ausgeprägten lang anhaltenden alimentären Hyperglykämie in Fällen von florider Rachitis [Baranski-Popowski (58), König-Lenart (846a), Landsberger-Silber (874)]. Die in vitro verlangsamte Glykolyse [Freudenberg-Welcker (413), Brock-Welcker (173), Hentschel-Zoeller (607, 608)] im Blute und in den Geweben rachitischer Kinder, bzw. experimentell-rachitischer Ratten, und ebenso die Tendenz zur Abnahme der Blutmilchsäurewerte bei kindlicher Rachitis [Brehme-György (172)], stehen mit der Hypophosphatämie mehr direkt und nicht auf dem Umwege über den gestörten Säurebasenhaushalt in Beziehung.

Die Stoffwechselträgheit ließ sich bei der experimentellen Rattenrachitis auch am Grundumsatz nachweisen, der im florid-rachitischen Stadium erniedrigte und mit beginnender Heilung allmählich zunehmende Werte zeigte [Baldwin-Nelson-Mc Donald (53), Seel (1308)].

Es wäre durchaus verfehlt, die rachitische Acidose nur deswegen als ein Symptom zweiter Ordnung zu betrachten, weil sie möglicherweise sekundär entstanden ist. Hiergegen spricht z. B. schon der Umstand, daß jede acidotische Störung bekanntlich mit starken Phosphatverlusten einhergeht [Gamble-Tisdall-Roß (429), Scheer-Müller-Salomon (1259), bei der Narkose Jeans-Tallermann (781)] und daß, — allerdings erst nach einer anfänglichen Hyperphosphatämie mit verstärkter Phosphatausscheidung — bei langdauernder Säureverabreichung (NH_4Cl) auch zu einer Hypophosphatämie [Haldane-Wigglesworth-Woodrow (563)] kommen kann. Hier besteht demnach ein *Circulus vitiosus*, der im gegebenen Falle oft vielleicht gar nicht die Entscheidung zuläßt, war die Acidose oder die Hypophosphatämie das übergeordnete Prinzip. Jede acidotische Umstimmung des Stoffwechsels wird die Entstehung der Rachitis mindestens begünstigen müssen, so auch — nur mit anderen Worten — jede Stoffwechselverlangsamung. Auch bei der rachitogenen Überernährung (Luxuskonsumption, Grafe) dürfte eine Acidose (unvollständige Verbrennung der im Übermaße angebotenen Nährstoffe) zur Regel gehören [Pritchard (1151—1152)]. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die im Anschluß an große Phosphor- [Phosphoröl — Kassowitz (812)], Strontium [Lehnert (900)], Thallium- [Buschke-Peiser (191), Eckstein (307)], Eisengaben [Waltner (1483)] beobachtete experimentelle Rachitis bei Hunden und Ratten. Wir möchten der Auffassung Ausdruck geben, daß in diesen Fällen Phosphor, Strontium, Thallium, Eisen als schwere Zellgifte gewirkt haben; der oxydationshemmende Einfluß von großen Phosphordosen (Phosphorvergiftung), auch von Schwermetallen ist schon seit langem bekannt. Der Einwand [z. B. Schloß (1283)], daß Säurezufuhr wohl eine Knochenatrophie aber keine Rachitis erzeugen kann, wie andererseits Alkaligaben die Rachitis nicht zu heilen vermögen, entbehrt einer Berechtigung schon aus dem Grunde, weil Blut- und Gewebsreaktion nicht nur nicht miteinander parallel zu gehen brauchen, sondern sich sehr häufig gegenseitig kompensieren [Freudenberg-György (402—406), Beumer-Soecknick (107), Schiff (1271)].

Wenn wir trotzdem der rachitischen Acidose nur in Gemeinschaft mit der Hypophosphatämie eine Bedeutung für die Rachitogenese zusprechen, so liegt die Ursache dieser Einschränkung l. in der Kenntnis acidotischer Zustände, die ohne Rachitis verlaufen (Dystrophie, Diabetes usw.),

2. in der Tatsache, daß die experimentelle „P-arme“ Rattenrachitis allein durch einen relativen Phosphatmangel bedingt ist und 3. daß eine rachitische Malacie auch bei fehlender Acidose, so bei der Tetanie, bei der „Ca-armen“ Rattenrachitis vorkommen kann. Gerade im Hinblick auf diesen letzten Einwand möchten wir uns den sehr eindrucksvollen Überlegungen Ullrichs, der in der rachitischen spezifischen Acidose die übergeordnete Bedingung der rachitischen Ossificationsstörung ansieht, als einer allgemein für alle achalkotischen Malacien gültigen These nicht ausschließen. Allerdings muß andererseits zugegeben werden, daß eine anacidotische, alkalotische Stoffwechsellage — wie wir sie bei der Tetanie kennen lernen werden — den Verknöcherungsprozeß oft — aber wie gesagt keineswegs gesetzmäßig — günstig zu beeinflussen, oft einzuleiten pflegt.

Auf die weitere Frage, durch welchen besonderen Mechanismus der intermediäre Stoffwechsel, die veränderte Blut-Ca- und P-Verteilung mit der Ossificationsstörung selbst in Beziehung steht, müssen wir die Antwort heute noch schuldig bleiben. Im Rahmen dieser Übersicht soll auch die Besprechung des in den letzten Jahren von verschiedener Seite eingehend bearbeiteten Ossificationsproblems unterbleiben. Trotz emsiger Arbeit ist ein definitives, allgemein gültiges Ergebnis nicht erzielt worden. Wir wissen nicht, ob der Verknöcherungsvorgang bloß ein physikalisches Ausfällungsphänomen ist [Howland-Kramer (729), Holt-La Mer-Chown (704), Holt (705), Hastings-Murray-Sendroy jr. (587), Kleinmann (822, 823), Kramer-Shear (861), Shear-Kramer (1315)] oder ob aber an ihm auch chemische Reaktionen etwa in Form besonderer Knochensalz-Eiweißverbindungen [v. Pfaundler (1118), Freudenberg-György (394—401, 408), Eden (313), Klinke (829)] Anteil haben. Soviel dürfte jedenfalls feststehen, daß rein celluläre, lokal von den Zellen der verkalkenden Gewebe ausgehende Einflüsse [Freudenberg-György l. c., Shipley-Kramer-Howland (1331, 1332), Watt (1490), Ullrich (1440, 1441)] bei der Knochenentwicklung nicht zu vernachlässigen sind. Vermutlich spielen dabei auch besondere fermentative Vorgänge [Phosphatase, Robison (1191—1192), Dehmuth (264—266), Verfasser (554), Klinke (829), Ullrich (1441)] eine in ihren Einzelheiten bisher nicht klargestellte Rolle. Von Bedeutung ist der neuerdings von Ullrich (1441) nachgewiesene Unterschied im chemischen Verhalten, im Phosphatbindungsvermögen rachitischer Knochen, je nachdem, ob sie rachitischen Kindern oder experimentell rachitischen Ratten entstammten: Ein Befund der auf gewichtige biochemische Differenzen zwischen Spontan- und experimenteller Rachitis — trotz histologischer Identität — hindeutet.

Ebensowenig wie wir über den Ossificationsvorgang und über seine Beziehungen zum intermediären Stoffwechsel unterrichtet sind, fehlen uns sichere Kenntnisse über den Weg, der zur gestörten Blut-Ca- und P-Verteilung, dieses von uns in den Vordergrund gestellten rachitischen Merkmals führt. Einige Möglichkeiten, auf die uns in erster Linie neuere Forschungsergebnisse hinweisen, sollen erst nach Besprechung der blut- und stoffwechselchemischen Veränderungen bei der mit Tetanie komplizierten Rachitis, d. h. bei der Tetanie im engeren Sinne erörtert werden.

Die Störung in der Blut-/Ca- und P-Verteilung äußert sich bei der Tetanie in einer der rachitischen reziproken Veränderung, in einer Abnahme des

Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$, hervorgerufen hauptsächlich durch eine Hypocalcämie.

Diese Reziprozität tritt nun auch bei all den sekundären Stoffwechselveränderungen in Erscheinung, auf die wir bei der Rachitis ebenfalls den gestörten

Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ bezogen haben. Angesichts dieser eigenartigen Verhältnisse

kann man sogar die Folgerung wagen: „Die Tetanie stellt in ihrem Stoffwechsel das Spiegelbild, das „Negativ“ [Freudenberg-Verfasser (406)] der Rachitis dar. Man könnte hier sogar geneigt sein, zwischen beiden Prozessen einen wahren Antagonismus anzunehmen, wenn nicht allein schon das häufige, fast gesetzmäßige Zusammentreffen von Rachitis und Tetanie beim gleichen Kinde und die Tatsache, daß die Tetanie die Rachitis nicht aufzuheben vermag, gegen diese Vermutung sprechen würden.

Die Verhältnisse, sofern sie bisher bekannt sind, werden durch die folgende Tabelle beleuchtet:

	Rachitis	Tetanie
Serumkalk	normal oder wenig erniedrigt	stark erniedrigt
Anorg. Serum P. Ca/P	erniedrigt etwa 3,5	relativ, bisweilen absolut erhöht etwa 1,2
Ammoniakausscheidung im Urin	erhöht	erniedrigt (relativ oder absolut)
Gesamtsäureausscheidung	„	„
Alkalireserve	deutlich erniedrigt	mäßig erniedrigt
Blut pH	normal	normal, selten erhöht
Glykolyse (im Blut) in vitro	gehemmt	normal oder verstärkt [Freudenberg-Welcker (413)]
Blutmilchsäurespiegel	Tendenz zur Erhöhung	Tendenz zur Erniedrigung (György - Brehme 548)
Alimentäre Glykämie	verlängert	normal (Landsberger - Silber (874))
Adrenalinblutzuckerkurve	hyperglykämisch	hypoglykämisch

Der Befund, daß die Alkalireserve bei der Tetanie ebenso, wenn auch meist in nicht so starkem Maße wie bei der Rachitis erniedrigt ist [Freudenberg (409), Verfasser - Kappes - Kruse (547), Falkenheim - Kruse (347), Calvin-Borovsky (198), af Klercker - Odin (824), Rohmer-Worringer (1195), Drucker - Faber (288—290)], widerspricht scheinbar unserer Ausgangsthese von der Reziprozität im stoffwechselchemischen Verhalten der Rachitis und der Tetanie. Da aber eine verminderte Alkalireserve nach unseren heutigen Kenntnissen — wie bereits erwähnt — auch bei Alkalose vorkommen kann, so besteht die Möglichkeit, daß die Abnahme der Alkalireserve, die wir bei der Rachitis als Zeichen einer Acidose gedeutet haben, bei der Tetanie doch noch als die reziproke Störung, als Alkalose zu werten ist. Die Entscheidung ist hier wiederum entweder aus der Bestimmung der wahren Blutreaktion, oder indirekt aus der Verfolgung der Säureausscheidung im Urin, aber auch noch durch weitere Analogieschlüsse zu fällen. Tatsächlich besteht in einigen, allerdings — nach den bisherigen Beobachtungen — eher seltenen Fällen von manifester Tetanie eine wahre Blutalkalose mit verminderter H-Ionenkonzentration [Verfasser - Kappes - Kruse (547), Hollo-Weiß (699)]. Die Angabe Turpins

(1439), der ausnahmslos alkalische Blut-p_H-Werte beobachtete, dürfte auf einer fehlerhaften Methode beruhen. In der Mehrzahl der Fälle weicht die aktuelle Blutreaktion bei der Tetanie von der Norm nicht ab [Verfasser-Kappes - Kruse (547), Drucker - Faber (288—289), Drucker (290), Rohmer-Worringer (1196), Hollo-Weiß (699)]. Auch hier wird jedoch die bei der Rachitis beobachtete erhöhte Säureausscheidung im Urin stets, sogar in Gegenwart florid-rachitischer Knochenveränderungen vermißt. Die zugehörigen Faktoren [Säure, Ammoniak, Verfasser (522), Hottinger (714), organische Säuren, Hottinger (714)] zeigen sogar eine Herabsetzung. Gegenteilige Berichte [Zehnter-Foncin (1562), Tezner (1417), Drucker (290)] beruhen entweder auf Unzulänglichkeiten der befolgten Methodik (1562, 1417) oder aber auf falscher Deutung [(290) — vgl. die Kritik dieser Versuche bei Freudenberg-Verfasser (414)]. Zusammenfassend läßt sich demnach der Säurebasenhaushalt bei Tetanie als eine kompensierte, seltener inkompenzierte Alkalose bezeichnen, die mit leicht verminderter Alkalireserve einhergeht. Diese setzt eine erhöhte Erregbarkeit des Atemzentrums voraus: Eine Forderung, deren Erfüllung bei der für den tetanischen Zustand spezifischen allgemein nervösen Übererregbarkeit nicht wunder nehmen kann.

Bei mit klonischen Krämpfen verbundenen Entladungen des tetanischen Übererregbarkeitszustandes kann durch die starke endogene Säurebildung das Gleichgewicht vorübergehend gegen die acidotische Seite gedrängt werden.

Einen indirekten Beweis für das entgegengesetzte Verhalten des Säurebasenhaushaltes bei Rachitis und Tetanie liefert uns die Ermittlung der Adrenalinblutzuckerkurve in beiden Zuständen. Bei Rachitis finden wir einen hyperglykämischen, d. h. normalen, vielleicht sogar leicht erhöhten, bei Tetanie dagegen einen hypoglykämischen, paradoxen Verlauf [Petenyi-Lax (1113), Verfasser - Herzberg (531), Beumer - Schäfer (106)]. Daß für diese Unterschiede wirklich in erster Linie der intermediäre Säurebasenhaushalt verantwortlich zu machen ist, geht daraus hervor, daß die gewöhnliche hyperglykämische Adrenalinblutzuckerkurve nicht nur bei der Tetanie, sondern auch bei einer experimentellen Alkalose, so nach Vorbehandlung mit Bicarbonat [Underhill und Mitarbeiter, Verfasser - Herzberg (531), Gottschalk-Pohle, Elias (324)¹] mit sekundärem, aber nicht mit primärem (saurem) Phosphat [Tatum, Beumer - Schäfer (106), Verfasser-Wilkes (534), Fuyinaki — im Gegensatz zu Elias und seinen Mitarbeitern (324)¹], dann auch kurz nach einer vorangehenden Bestrahlung mit ultravioletten Strahlen, die ebenfalls alkalotisch wirken [Verfasser (529), Kroetz (866)] gewinnt die frühere hypoglykämische Adrenalinblutzuckerkurve einen stark gesenkten, oft sogar negativen, d. h. hypoglykämischen Verlauf. Demgegenüber bewirkt das Adrenalin bei experimenteller Acidose, so nach Zufuhr von CaCl₂ [Beumer-Schäfer (106)], NH₄Cl [Verfasser - Herzberg (531)] oder sauren Phosphaten [Verfasser-Wilkes (534)] eine noch stärkere Erhebung des Blutzuckerspiegels, als unter normalen Bedingungen (Abb. 11).

Die gestörte Ca- und P-Verteilung im Blut mit ihren sekundären Folgeerscheinungen im intermediären Stoffwechsel läßt sich bei der Tetanie — wenn wir von der auch hier bestehenden Ossificationsstörung absehen — viel exakter

¹ Hier Literaturangaben.

als das bei der Rachitis möglich ist, mit dem krankhaften Geschehen als solchem, d. h. mit der tetanischen Übererregbarkeit und den tetanischen Manifestationen in direkten Zusammenhang bringen. In dieser Hinsicht bietet die Tetanie heute ein bereits viel besser abgerundetes Bild als die Rachitis. Die Besprechung dieser pathogenetischen Beziehungen ist auch für das richtige Verständnis der bei der Tetanie üblichen therapeutischen und prophylaktischen Verfahren von besonderem Wert.

Im Hinblick auf die in der Tetanieliteratur ständig, auch noch in der neuesten Zeit, wiederkehrenden Mißverständnisse soll diesen Ausführungen eine für die Pathogenese der Tetanie besonders treffende Bemerkung Krehls¹ vorausgeschickt werden: „Es ist ja in der Pathologie viel häufiger, als wir

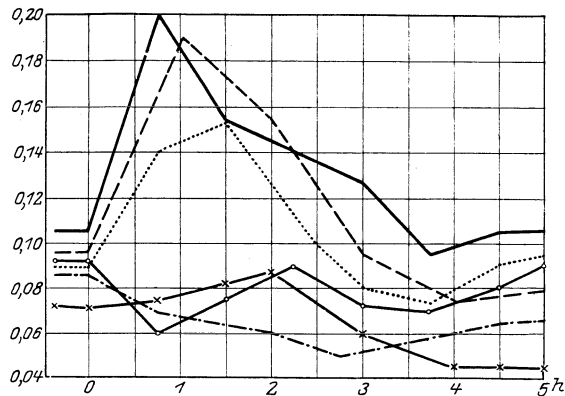


Abb. 11. Normale Adrenalin-Blutzuckerkurve (auch bei Rachitis). ×-×-× Adrenalin-zuckerkurve nach Bicarbonat-Vorbehandlung. — Adrenalin-Blutzuckerkurve nach Salmiak-Vorbehandlung. - - - Adrenalin-Blutzuckerkurve nach Kalkvorbehandlung. - · - · - Adrenalin-Blutzuckerkurve bei Tetanie. - o - o - Adrenalin-Blutzuckerkurve nach Bestrahlung.
[Nach Verfasser-Herzberg, (531).]

gewöhnlich annehmen, daß erst ein ganz bestimmtes Zusammentreffen mannigfachster Bedingungen eine krankhafte Erscheinung nach sich zieht“.

Noch vor etwa einem Dezennium [vgl. Aschenheim (39)] hat man die tetanische Übererregbarkeit als klinische Erscheinung ganz allgemein mit einer Kalkverarmung der Säfte und Gewebe, und in einer etwas weiteren Fassung

mit einer Erhöhung des bekannten Loebischen Quotienten $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$ aus-

reichend erklärt zu haben geglaubt. Mit dem analytisch erbrachten Nachweis der Hypocalcämie hat diese Anschauung an Überzeugungskraft erheblich gewonnen. Unter normalen Verhältnissen beträgt der Loebische Quotient im Serum 27,6, bei der infantilen Tetanie dagegen etwa 44,5 [Kramer - Tisdall-Howland (855)]. Gegen diese Berechnung konnte jedoch der Einwand erhoben werden [Freudenberg-Verfasser (402)], daß für den Kalk die analytisch bestimmbare absolute Größe unter den im Organismus herrschenden Bedingungen nicht mit dem physiologisch aktiven (ionisierten) Anteil identisch ist. Für die Ermittlung des letzteren müssen vielmehr die Ionisationsverhältnisse des Kalkes

¹ v. Krehl: Pathologische Physiologie 12. Aufl., S. 240.

berücksichtigt werden. Wenn trotz zahlreicher sehr eingehender theoretischer und experimenteller Untersuchungen auch aus der neueren Zeit [Mond-Netter (1019), Marrack-Thacker (986), Holt-La Mer Chown (704), Holt (705), Hastings-Murray-Sendroy jr. (587), E. J. Warburg (1486), Klinke (829)] die Frage der Kalkionisation noch keineswegs als geklärt angesehen werden kann, und wir somit glauben vom Standpunkte des Klinikers auf die Wiedergabe der noch nicht einheitlich herauskrystallisierten Anschauungen verzichten zu können, so dürfen wir wohl andererseits an der schematischen Formel des

Verfassers (523, 538): $Ca = f \frac{H}{HCO_3, HPO_4}$ dennoch festhalten, die die physiologisch wichtigsten Faktoren der Ca-Ionisation in Erweiterung der bekannten

Rona-Takahashischen Gleichung ($Ca = k \frac{H}{HCO_3}$, (1202)] für unsere Zwecke,

auch in Anbetracht der neueren Forschungen, sehr zweckmäßig zur Darstellung bringt. Sie dient indessen nur qualitativen Zwecken, und um diese Einschränkung auch äußerlich erkennbar zu machen, gaben wir der Gleichung den Charakter einer mathematischen Funktion. Eine Aufstellung von Gleichungen, die die Stärke der Ca-Ionisation im Blut und in den sonstigen Körperflüssigkeiten jeweils genau quantitativ zu errechnen gestatten würden, ist nach unserem Dafürhalten [s. auch Freudenberg (409)] heute noch unzulässig. Wir sind noch zu wenig unterrichtet über die chemischen und physikalischen Faktoren der Ca-Ionisation innerhalb des Organismus — so z. B. über die genaueren Forderungen der Lehre von der „Ionenaktivität“, auch über die Wirkung der Blutströmung auf chemische Gleichgewichte usw. —, um sie lückenlos erfassen zu können. Folgerungen, die auf Grund solcher Berichte zustande gekommen sind [z. B. bei Klinke (829, 832)] räumen wir dementsprechend eine Beweiskraft nicht ein. Unsere obige Formel setzt uns in die Lage, die wichtigsten Bedingungen der Ca-Ionisation in der Blut (Gewebs-) Flüssigkeit zumindest einer qualitativen Analyse zu unterziehen. Erhöhung der Bicarbonat-, oder Phosphat-, sowie Erniedrigung der H-Ionenkonzentration bewirkt eine Verminderung der Ca-Ionen. Bezüglich der Phosphationen kommt eine Ca-entionisierende Wirkung vornehmlich dem sek. (basischen) Phosphat zu; beim sauren Phosphat müßte nach der Formel der Ca-entionisierende Effekt durch die gleichzeitige Zunahme der H-Ionen mehr oder minder vollständig kompensiert werden. Mit unserer qualitativen Gleichung soll auch keineswegs eine quantitative Gleichwertigkeit der in ihr enthaltenen Komponenten bezüglich ihrer Kalkavidität zum Ausdruck gebracht werden; wie dies noch neuerdings irrtümlich angenommen wurde [Baar (46)]. Die Avidität des Phosphations zum Ca ist z. B. sicher viel höher als die des Bicarbonats. Dies geht sowohl aus den niedrigeren Löslichkeitsprodukten der Kalkphosphatverbindungen, als auch aus weiteren biologischen, noch zu erörternden Beispielen klar hervor.

Erblickt man in der Verminderung der freien Ca-Ionen die wichtigste auslösende Bedingung des tetanischen Übererregbarkeitszustandes, so müssen wir allein schon im Hinblick auf die erweiterte Rona-Takahashische Formel mit der Existenz mehrerer pathogenetisch verschiedener Tetanieformen rechnen, so 1. bei einer wahren Alkalose, 2. bei einer Erhöhung der Bicarbonat-, oder 3. der Phosphatkonzentration. All diese Möglichkeiten können nun in der Tat auch durch klinische Erfahrungen bestätigt werden.

1. Die Erniedrigung der H-Ionenkonzentration als auslösender Faktor der Tetanie tritt besonders instruktiv bei der sog. Atmungstetanie (Hyperventilations-, Decarbonisationstetanie) in Erscheinung. Willkürliche Überventilation in Körperruhe erzeugt bei jedem gesunden Menschen nach kürzerer oder längerer Zeit ein spezifisch-tetanisches Krankheitsbild [Grant - Goldmann (488), Collip - Backus (224), Freudenberg-Verfasser (402), Porges-Adlersberg (1138—1139) u. a.]. Bei Encephalitis, Hysterie, bei akuten Erkrankungen wie Influenza, Cholecystitis, kann die Atmungstetanie auch spontan auftreten [„neurotische Atmungstetanie“ — Adlersberg - Porges (19), Goldmann (475), Barker - Sprunt (63), Curschmann (251)]. Bei der chemisch-analytischen Untersuchung der Atmungstetanie konnten folgende Befunde erhoben werden [Grant - Goldmann (488), Collip - Backus (224), Verfasser-Vollmer (530), Gollwitzer - Meier (481), Peters-Bulger - Eisenmann-Lee (1114), Duzar - Hollo-Weiß (301)]:

1. Die alveoläre CO_2 -Spannung, die Alkalireserve des Blutes sind während des tetanischen Zustandes stark herabgesetzt. 2. Die wahre Reaktion des Blutes ist nach der alkalischen Seite verschoben, es herrscht eine Alkalose [so auch schon Winterstein (1547)], die sich auch in der Ausscheidung von alkalischem Urin und in der Abnahme des NH_3 -Quotienten kundgibt. 3. Die Menge des Blutkalkes ist eher leicht erhöht. Der Phosphat Spiegel neigt zu einer leichten Abnahme. Die Ca-Entionisierung erfolgt allein durch Abnahme der H-Ionenkonzentration. Wir stellen uns vor, daß bei der forcierten Atmung das Blut rasch an Kohlensäure, sekundär auch an Bicarbonat verarmt; die Erniedrigung der freien Kohlensäure kann nach einer gewissen Zeit (bei fortgesetzter Hyperventilation) durch Alkaliausscheidung nicht mehr kompensiert werden, und das Säurebasengleichgewicht verschiebt sich gegen die alkalische Seite. Nach Aufhören der verstärkten Atmung oder nach intravenöser HCl-Infusion (Tezner, 1414) verschwinden die tetanischen Symptome schlagartig, worin wir weitere — wenn auch indirekte — Beweise für die übergeordnete pathogenetische Bedeutung der Alkalose bei dieser Tetanieform erblicken möchten.

2. Bicarbonattetanie. Die Erhöhung des Bicarbonatgehaltes kann entweder endogen oder exogen bedingt sein. Eine endogene Bicarbonatstauung tritt im Anschluß an einen Pylorus- (oder Dünndarm-) Verschuß auf. Unter den gleichen Bedingungen werden bei Erwachsenen — bei Säuglingen aus noch zu erörternden Gründen nicht — häufig tetanische Symptome, oft sogar das voll entwickelte Bild einer schweren Tetanie beobachtet (Magentetanie — Kußmaul, s. bei v. Frankl-Hochwarth (390)). Auch experimenteller Pylorusverschuß führt zur Tetanie [Mc Callum und Mitarbeiter (946), Felty - Murray (354)]. Mit der Zunahme des Bicarbonatgehaltes geht meist, insonderheit bei schwerer Tetanie, eine Erniedrigung der H-Ionenkonzentration im Blut — eine wahre Alkalose — parallel [Felty - Murray (354), Gollwitzer - Meier (482)]. Stets wird der Blut- (Serum-) Cl-Gehalt stark vermindert gefunden [vgl. Steinitz (1367)]. Infolge gehäuften Erbrechens, das das Krankheitsbild des Pylorus (Dünndarm-) Verschlusses zu beherrschen pflegt, verliert der Organismus viel Magensalzsäure und somit Chloride. Diese Cl-Verarmung tritt uns im Blut als Hypochlorämie entgegen. Zur Wahrung der Isoionie spart der Organismus Bicarbonat ein, daher die Erhöhung des Blutbicarbonatgehaltes — und bei hohen Salzsäureverlusten — auch die wahre Alkalose. Der Gesamtserumkalk ist unverändert oder sogar leicht erhöht [Hastings - Murray (586), Gollwitzer - Meier (482)]. Die Bedingungen der erweiterten Rona-Takahashischen Formel werden auch bei dieser Tetanieform erfüllt. Auch die bei diesem Zustande üblichen therapeutischen Maßnahmen — Zufuhr von Chloriden, wie NaCl, NH_4Cl oder HCl — stimmen mit den hier skizzierten Anschauungen gut überein.

Eine exogen bedingte Erhöhung der Serumbicarbonate nach peroraler oder intravenöser Zufuhr von Bicarbonatsalzen kann — ebenso wie endogen beim Pylorusverschuß — eine Ca-Entionisierung und in der Folge manifest tetanische Symptome herbeiführen [Howland - Marriott (722), Harrop (576), Healy (594), Chace (210) u. a.]. Gleichzeitig besteht in diesen Fällen eine Hyperosmose, bei der Magentetanie dagegen eher eine Hyposmose im Blut und in den Gewebssäften.

3. Phosphattetanie. Nach der erweiterten Rona-Takahashischen Formel müßten außer den Bicarbonaten auch die Phosphate, sowohl bei endogen wie bei exogen bedingter Störung, auf dem Umwege über die Ca-Entionisierung tetanigen wirken. Freilich muß bei Phosphaten eine weitere physikalisch-chemische Bedingung erfüllt sein; eine kalk-

fällende kalkinaktivierende Wirkung kommt weit mehr dem sekundären, basischen als dem primären, sauren Salz zu, bei dem die saure Reaktion der Ca-Entionisierung entgegen arbeitet. In der Tat haben Binger (120a), auch Greenwald (497), Tisdall (1426), Underhill - Groß - Cohen (1448) bei normalen Tieren, neuerdings Shohl und Mitarbeiter (804, 1334, 1335, 1337) bei rachitischen Ratten, und Frank - Nothmann - Gutmann (389, 1066), Verfasser - Wilkes (534), Adlersberg - Porges (17) [vgl. auch Jeppson (786)], bei Kindern und Erwachsenen für die experimentelle Phosphattetanie den Beweis geliefert, daß tetanische Symptome nur nach Zufuhr von alkalischen oder wenigstens in ihrem Säuregrad stark abgestumpften Phosphatsalzen auftreten können. Wenn in seltenen Fällen auch saure Phosphate eine tetanische Reaktion herbeiführen [Elias-Kornfeld (322), Salvesen - Hastings - Mc Intosh (1240), af Klercker - Odin (824), Drucker (290)], so beruht dies darauf, daß saure Phosphate in der Blut-(Gewebs-) Flüssigkeit bei normaler Pufferung und nicht-acidotischer Stoffwechsellrichtung rasch ihren sauren Charakter verlieren, während die Phosphatstauung noch länger fortbesteht und ihre tetanigene Wirkung entfalten kann. Eine endgültige, allerdings meist wenig beachtete Entscheidung in diesem umstrittenen Fragekomplex brachten therapeutische Versuche mit saurem Ammonphosphat [Adlersberg - Porges (16)]. Trotz reichlicher Resorption von Phosphatanionen übt der starke saure Charakter des Salzes einen erregbarkeithemmenden Effekt aus.

Den Untersuchungen über die experimentelle Phosphattetanie verdanken wir noch einen weiteren bedeutungsvollen, für die Pathogenese der Tetanie aufschlußreichen Befund. Zufuhr (peroral oder intravenös) von Phosphaten, einerlei ob in Form von freier Phosphorsäure, sauren oder alkalischen Phosphaten verursacht sowohl bei Tieren, wie auch beim Menschen eine deutliche Senkung des Gesamtkalkspiegels im Serum, eine Hypocalcämie [Binger, (120a), Tisdall, (1426), Verfasser - Wilkes, (534), Greenwald, Salvesen (1241), af Klercker - Odin, (824), Gates - Grant (437) u. a.]. Bei schon vorhandener Tetanie nimmt der Serumkalkgehalt unter Phosphateinfluß häufig noch stärker ab, als in Fällen mit normaler Erregbarkeit des Nervensystems [Rohmer - Woringen (1193) af Klercker - Odin (824)]. Trotz dieser Hypocalcämie tritt nach dem Gesagten in der Regel Tetanie meist allein nach Verabreichung von alkalischen Phosphaten auf. Wir erblicken in diesen Versuchsergebnissen eine weitere Stütze unserer Ausgangsthese: Nicht die Hypocalcämie, sondern die Erniedrigung der Ca - Ionen beherrscht die Pathogenese der tetanischen Reaktion.

Die erweiterte Rona-Takahashische Formel gilt sinngemäß nur bei Konstanz des Gesamtkalkgehaltes. Da wir nun aber wissen, daß die Abnahme des Gesamtserumkalkes allein schon eine Verminderung der Ca-Ionen [s. Freudenberg (409)] bedeutet, so muß in dieser Hinsicht auch der Hypocalcämie als solcher, in der Pathogenese der manifesten Tetanie eine deutliche unterstützende Rolle zukommen. Bei unverändertem Serumkalkgehalt bedarf es des Hinzutretens einer stark ausgeprägten Alkalose (z. B. bei der Hyperventilationstetanie), einer stärkeren Stauung an neutralen oder besser alkalischen Phosphaten, um die Tetanie herbeizuführen, bei einer Hypocalcämie genügt schon ein geringer alkalotischer Reiz, eine geringe Phosphatstauung zur Manifestierung der Tetanie. Diese Differenzierung ist keineswegs entscheidend: sie berührt nur das quantitative, nicht aber das qualitative Ausmaß der nötigen tetanigenen Bedingungen.

4. Ein sowohl in symptomatischer wie auch in pathologisch-chemischer Hinsicht mit der infantilen Tetanie fast völlig analoges Krankheitsbild stellt sich bei

Tieren und Menschen nach Exstirpation der Epithelkörperchen ein. Wir sprechen in diesen Fällen von postoperativer parathyreopriver Tetanie [s. bei Rudinger (1229), Mc Callum (942), Turpin (1439)]. Gerade im Hinblick auf die weitgehende Übereinstimmung in der äußeren Erscheinungsform und im Verlauf der experimentellen parathyreopriven Tetanie einerseits und der Spontanetanie der Säuglinge und der Erwachsenen andererseits, dürften die gut verfolgbaren chemischen Veränderungen bei der experimentellen Tetanie ein besonderes Interesse erwecken.

Das führende Symptom im pathologisch veränderten Chemismus stellt auch bei der parathyreopriven Tetanie die Hypocalcämie dar [Mc Callum und Mitarbeiter (940—944), schon im Jahre 1909, dann in neuerer Zeit Salvesen (1241), Hastings - Murray (586), Greenwald (496, 500), Behrendt (81), de Geus (453), Inouye (772), Brougher (175) u. a., vgl. auch Trendelenburg - Goebel (1434)]. In Analogie mit der infantilen Tetanie finden wir auch bei der parathyreopriven Tetanie im latenten Zustande meist höhere, nur leicht gesenkte, im manifesten Stadium dagegen stark herabgesetzte Serulkalkwerte. Eine Allgemeingültigkeit dürfte aber dieser Regel für die parathyreoprive Form nicht zukommen; sogar im manifesten Stadium können verhältnismäßig hohe, obgleich natürlich gegenüber der Norm immer noch erniedrigte Serulkalkwerte registriert werden [Greenwald (500)]. Die Stärke der Hypocalcämie ist also auch hier kein absolut sicherer Maßstab für den Intensitätsgrad des Krankheitsprozesses.

Die Analogisierung zwischen der spontanen infantilen und der experimentellen parathyreopriven Tetanie läßt sich außer der Hypocalcämie auch noch auf weitere Veränderungen des gestörten Blutchemismus ausdehnen. So besteht auch bei der parathyreopriven Tetanie eine Phosphatstauung [Greenwald (496, 500), Salvesen (1241), Inouye (772), Pincus - Peterson - Kramer (1128), Urechia - Popoşiciu (1449), eigene Beobachtungen], die stets eine absolute ist, und in anfallsfreien Zeiten, hauptsächlich dicht vor dem Anfall, eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes im Blut gegen die alkalische Seite zu [Cruickshank (249—250), hier Literatur]. Wenn in diesem letzteren Punkte die Literaturangaben zum Teil nicht völlig gleichmäßig lauten, so liegt der Grund dafür teilweise in der Unzulänglichkeit der verwendeten Methoden, oder noch mehr in der versäumten Trennung der krampffreien und der krampfreichen Stadien voneinander [Wenner - Muntwyler (1508)]. Die Alkalose kommt allem Anschein nach nicht primär, sondern erst sekundär, infolge verstärkter Atmungstätigkeit, d. h. infolge erhöhter Erregbarkeit des Atemzentrums zustande. Dies tritt auch durch eine Senkung der alveolären CO_2 -Spannung in Erscheinung (Cruickshank l. c.). Die tetanischen Krämpfe führen dann leicht eine Acidose herbei, so daß im Verlaufe der Krankheit Alkalose und Acidose öfters miteinander abwechseln. Dies läßt sich nicht nur im Blut, sondern vielleicht noch eindrucksvoller im Urin durch Verfolgung der Säureausscheidung demonstrieren [Greenwald (496), Wilson und Mitarbeiter (1530—1532)].

Da alkalotische Zustände bekanntlich gesetzmäßig mit einer Besserung des Kalk- und Phosphatstoffwechsels einherzugehen pflegen, so könnte in Analogie hierzu die erhöhte Ca- und P-Retention kurz nach erfolgter Parathyreodektomie [Greenwald - Groß (501)] gleichfalls als Zeichen einer Alkalose gedeutet werden.

Mit dem Zusammentreffen von Hypocalcämie und Phosphatstauung und alkalotischer Stoffwechselrichtung können jedenfalls bei der parathyreopriven Tetanie, die durch die erweiterte Rona-Takahashische Formel gestellten Bedingungen einer Ca-Entionisierung als erfüllt betrachtet werden.

5. Der gleiche Mechanismus dürfte nach den bereits besprochenen stoffwechselchemischen Daten auch für die „idiopathische“ Tetanie der Kinder und der Erwachsenen gelten, allerdings mit der Einschränkung, daß bei Säuglingen an Stelle der absoluten oft nur eine relative Phosphatstauung tritt. Der Einwand, daß mit dem Fehlen absolut erhöhter Phosphatzahlen, mit der bei kompensierter Alkalose im venösen (!) Blut unveränderten Wasserstoffzahl und mit der sogar leicht verminderten Alkalireserve die Säuglingstetanie gar nicht so selten eine Anwendbarkeit der erweiterten Rona-Takahashischen Formeln gar nicht zuläßt [Schiff (1271)] und pathogenetisch ausschließlich auf der Hypocalcämie beruht [Drucker (290)], trifft nicht zu. Denn auch bei einer kompensierten Alkalose muß, entsprechend ihrem Wesen im arteriellen Blut eine, wenn auch nur leichte, im Capillarsystem der Lunge, Nieren, vielleicht auch der übrigen Gewebe kompensierbare Verschiebung gegen die alkalische Seite zu stattfinden. Sehr zu beachten ist hier weiterhin der allgemein wenig berücksichtigte Umstand, daß die manifeste Tetanie — mit Ausnahme der Carpopedalspasmen — kein Dauerzustand ist, sondern nur in einzelnen Spontankrisen in Erscheinung tritt, und daß die latenten Symptome erst durch mechanische und elektrische Einzelreize nur vorübergehend ausgelöst werden können.

6. Guanidintetanie. Die Annahme ursächlicher Beziehungen zwischen intermediärer Guanidinbildung und Tetanie geht auf Analogien im Krankheitsbild der Guanidinv Vergiftung und der Tetanie zurück [Noel-Paton (1106, 1107), Biedl (116), Frank-Nothmann und Mitarbeiter (387, 1063, 1064), Herxheimer (611—612)]. Diese in der äußeren Erscheinungsform zutage tretende Ähnlichkeit läßt sich jedoch bezüglich des Chemismus dieser Zustände — trotz mancher Übereinstimmung — nicht in dem Ausmaße weiter verfolgen, daß wir eine Identifizierung dieser verschiedenen Tetanieformen als berechtigt ansehen könnten. So fehlt bei der Guanidintetanie in der Regel die Hypocalcämie [Nelken (1045), Behrendt (81), Collip-Clark (232)]; nur in seltenen Fällen kommt es, besonders bei chronischer Vergiftung [Behrendt (81)], zu einer leichten Abnahme des Serumkalkspiegels [Gollwitzer-Meier (480), Verfasser-Vollmer (526), vgl. auch Bayer (71)]. Indessen fehlt es auch an analogen chemischen Symptomen nicht. Hierzu gehören die Alkalose [Gollwitzer-Meier (480)] und die Phosphatstauung [Watanabe (1489), Verfasser-Vollmer (526), Nelken (1045), Collip-Clark (232)]: Befunde, mit denen die Bedingungen der Rona-Takahashischen Formel als erfüllt erachtet werden dürfen.

In unseren bisherigen Erörterungen haben wir die Pathogenese der Tetanie allein aus der Verarmung des Serums und möglicherweise auch der übrigen Gewebsflüssigkeiten an freien Ca-Ionen ableiten zu können geglaubt. Es erhebt sich nun die Frage, ob die Anwendbarkeit des ursprünglichen Loebischen Quotienten auf die Tetanielehre durch dieses eine Glied seines Nenners als erschöpft betrachtet werden darf, oder aber daß auch seinen anderen Komponenten, so dem Na, K und Mg eine pathogenetische Bedeutung zugesprochen

werden müßte. Dies würde in erster Linie dann zu fordern sein, wenn man eine erregbarkeitssteigernde Wirkung des Na und K, sowie eine erregbarkeits-hemmende Wirkung des Mg auch experimentell nachweisen könnte. Für das Na war dieser Beweis noch nicht mit Sicherheit zu erbringen, weder in Experimenten bei Tieren [Denis-v. Meysenbug (270), im Gegensatz zu Greenwald (497, 499), Tisdall (1426), de Geus (453)], noch bei gesunden Kindern [Jeppson (786)]. Auch bei latenter Tetanie bleibt eine Manifestierung nach Zufuhr von Na-Salzen aus [Lust (938), Zybell (1573)], vorausgesetzt, daß es zu keinem begleitenden Fieberanstieg (Kochsalzfeiber) kommt [Rosenstern (1222)]. Kochsalzfeiber geht aber mit Alkalose einher [Verfasser (532)], so daß eine spezifische Na-Wirkung auch in diesen Fällen kaum anzunehmen ist; eine solche wird nur durch die Alkalose vorgetäuscht. Große NaCl-Dosen können — falls kein Fieber auftritt — im manifesten Stadium sogar einen antitetanischen, symptomatisch therapeutischen Effekt ausüben [Mc Callum, Joseph - Meltzer (795), Verfasser (550), Baar (46)]. Die Eliminierung des Na aus der Loebischen Formel würde somit, freilich nur im Hinblick auf die Tetanielehre, keinem bisher vorliegenden experimentellen Ergebnis widersprechen.

Anders steht es aber mit dem Kalium! Kalkfällende Anionen wirken in Form ihres Kaliumsalzes stets viel stärker tetanigen als die entsprechenden Na-Salze [Jeppson (786), Frank - Nothmann-Wagner (388, 1065) af Klerker - Odin (824)]. Dies tritt besonders auffallend bei den Phosphaten in Erscheinung. Im latent tetanischen Stadium verursacht Zufuhr von Kaliumsalzen in der Regel eine starke Erregbarkeitserhöhung, sowohl bei Tieren [Mc Callum-Voegtlin (941)], wie auch bei Kindern [Lust (938), Zybell (1573), Wernstedt (1511)]. Intraarterielle Injektion (in die A. radialis) von KCl begünstigt die Entstehung des Carpalkrampfes bei der Hyperventilationstetanie [Behrendt - Freudenberg (76)]. Durch perorale Zufuhr von nicht kalkavidem K-Salzen läßt sich dagegen bei normalen Kindern, auch bei Tieren keine Tetanie erzeugen. In Anbetracht all dieser Tatsachen ist es unwahrscheinlich, daß dem Kalium in der Pathogenese der „idiopathischen“ Tetanie mehr als ein unterstützender Effekt zukommen würde. Mit dieser Annahme stimmt übrigens auch der selbst im manifesten tetanischen Stadium unveränderte Serum-K-Gehalt [Nourse - Smith - Hartmann (1069)] gut überein. Unter den verschiedenen Tetanieformen wurde nur bei der Guanidintetanie ein erhöhter Serumkaliumspiegel gefunden [Behrendt (81)].

Das Magnesium, dieses letzte Glied des Loebischen Quotienten zeichnet sich durch eine starke antitetanische, erregbarkeitshemmende Wirkung aus [Berkeley - Beebe (92), Frouin (419), Luckhardt-Waud - Brannon (936), Wenner (1509) — bei der parathyreoopriven Tetanie; Berend (88) — bei der infantilen Tetanie], die bei peroraler Zufuhr weniger gut, besser bei parenteraler Applikation demonstriert werden kann.

Der erweiterte Rona-Takahashische und der ursprüngliche Loebische Quotient lassen sich in folgender vereinfachter Formel zusammenfassen:

$$\frac{\text{K, Phosphate, HCO}_3}{\text{Ca, Mg, H.}}$$

Nicht allein die in das Gebiet der Pathologie gehörigen tetanischen Reaktionen, sondern auch der physiologische Erregbarkeitszustand der Nerven und der Nervenzentren werden durch diesen Quotienten bestimmt: Die im Zähler befindlichen Ionen erniedrigen, die im Nenner dagegen erhöhen die Intensitätsschwelle des Reizminimums [s. auch Gollwitzer-Meier (479)].

Einwände, die gegen die im vorhergehenden ausführlich erörterten Anschauungen von verschiedener Seite erhoben wurden [Blühdorn (143), Ockel (1070), Tezner (1415), Rohmer und seine Mitarbeiter (1195—1198, 1562), Drucker (290), Mainzer (970), Klinke (829, 830, 832), Duken (296), Baar (46)] beruhen — abgesehen von einzelnen methodischen Unzulänglichkeiten — fast ausnahmslos auf falschen Voraussetzungen, da sie die Komplexität des Problems nicht genügend beachten. So ist es unstatthaft — wie dies in den Kritiken fast ausnahmslos geschehen ist — nur eine Teilkomponente, die Alkalose, herauszugreifen und bei negativem Befund auf die Unhaltbarkeit unserer These zu schließen. Denn an der Ca-Ionisation, die wir als die wichtigste, sozusagen übergeordnete Bedingung der tetanischen Reaktion bezeichnet haben, sind auch — wie wir dies stets betont haben — auch noch die anderen Faktoren des erweiterten Loebischen Quotienten beteiligt. Es würde mit unserer obigen Fassung durchaus im Einklang stehen, wenn im gegebenen Falle eine stärkere Phosphatstauung ebenso wirken würde, wie eine stärkere Verschiebung des Säurebasenhaushaltes gegen die alkalische Seite zu, zeichnet sich doch das Phosphation nach dem Gesagten durch eine besonders starke Avidität zum Ca-Ion aus. Tatsächlich wird in der neueren Literatur über mehrere einschlägige Beobachtungen berichtet [Mainzer (970), Duken (296), Klinke (832)] oder über Fälle, bei denen eine Phosphatstauung, die analytisch nicht bestimmt wurde, auch a posteriori sehr wahrscheinlich ist, da es sich bei ihnen um Nephritis, Pyelonephritis gehandelt hat [Grävinghoff (483), Rohmer-Gery (1198)], die bekanntlich sehr häufig mit einer Phosphatstauung einhergehen. So kann es uns auch nicht wunder nehmen — es steht vielmehr mit den Forderungen unserer erweiterten Formel in bester Übereinstimmung — wenn die einzigen Ausnahmen, bei denen im anfallsfreien Stadium latent-tetanische Symptome mit leichter Acidose vergesellschaftet waren, diese Beobachtungen betreffen. Hier kann die Phosphatstauung so stark gewesen sein, daß die leichte Acidose die latent tetanischen Symptome nicht völlig zu unterdrücken vermochte. Ähnliches sehen wir beinahe regelmäßig im Laufe der Behandlung der gewöhnlichen idiopathischen Tetanie, bei der latente Symptome unter dem Einfluß acidotisch wirkender Mittel (z. B. CaCl_2 , NH_4Cl) noch eine Zeitlang bestehen bleiben können, wie denn überhaupt für die latente Tetanie als ein Übergangsstadium von der unkomplizierten Rachitis in die manifeste Tetanie, die Gegenwart einer Alkalose von Freudenberg und György nie gefordert und auch nicht angenommen wurde (406). Bei der krisenhaften spontanen Manifestierung tetanischer Krämpfe dürfte jedoch ein zukommender alkalotischer Reiz — was wir noch zumindest durch Analogieschlüsse zu belegen versuchen werden — die Regel sein. So halten wir es auch für unstatthaft, gerade angesichts der Ausnahmefälle mit Phosphatstauung und leichter Acidose im anfallsfreien Stadium, die sehr gut fundierte These von der pathogenetischen Bedeutung der Alkalose für die Tetanie in Zweifel zu ziehen, wie dies

neuerdings Rohmer (1198), Duken (296), Klinke (832) mit einer auch sonst sehr angreifbaren Beweisführung tun¹.

Bei der Aufstellung der erweiterten Loebischen Formel gingen wir von der Annahme aus, daß die Ca-Ionisation im Serum nur vom Gesamtkalk und von den kalkaviden körpereigenen Anionen, wie HCO_3 und HPO_4 abhängt. Die bekannte Tatsache, daß ein Teil des Serumkalkes in inaktiver Form an die Serumeiweißkörper gebunden ist und daß durch Ab- und Zunahme dieser Fraktion die Zahl der Kalkionen ebenfalls beeinflusst werden kann, ließ sich in dieser Formel nicht zum Ausdruck bringen. Es ist durchaus möglich, daß dieser Mechanismus in gewissen Fällen in Tätigkeit tritt [Freudenberg-Verfasser (402)].

In Dialyseversuchen ließ sich jedoch dies nicht demonstrieren [v. Meysenbug - Mc Cann (1010), Brehme - György (169), Reed (1168), auch Cruickshank (248), der bei parathyreopriver Tetanie sogar eine Erhöhung des aktiven, diffusiblen Anteils beobachtete, und Kirk-King (819), die bei Ikterus ohne tetanische Symptome eine Verminderung des dialysablen Kalkes fanden]. Demgegenüber soll nach Pincus - Peterson - Kramer (1128), sowie nach Liu (919 a) bei Tetanie die durch Ultrafiltration bestimmte, an die Serumeiweißkörper gebundene Kalkfraktion relativ erhöht, und der ultrafiltrierbare Anteil dementsprechend vermindert sein. Auch diese Befunde konnten indessen in ausgedehnten Untersuchungen durch Hertz (610) nicht so weit bestätigt werden, daß man ihnen eine Beweiskraft ohne weitere Nachprüfung zusprechen dürfte. Shelling und Maslow (1319) fanden bei der Citrattetanie, die nach intravenöser Verabreichung einer Citratlösung bei Tieren (Kaninchen) auftritt, den Serumkalk sogar völlig ultrafiltrierbar, d. h. eine Abspaltung und keine Zunahme des an die Serumeiweißkörper gebundenen, sonst nicht ultrafiltrierbaren Kalkes. Wenn nun also Klinke (829, 831) allein auf Grund theoretischer und auch in dieser Hinsicht nicht unwidersprochen [Kleinmann (823), Nitschke (1053)] gebliebener Überlegungen ohne eigene einschlägige experimentelle Befunde das Verhältnis $\frac{\text{dialysabler Serumkalk}}{\text{undialysabler Serumkalk}}$ als den pathogenetisch wichtigsten Faktor beim Zustandekommen der Tetanie bezeichnet, so können wir ihm nicht beipflichten. Eine mehr als unterstützende Rolle, die überdies noch durch weitere Untersuchungen erhärtet werden muß, vermögen wir diesem Quotienten nicht zuzuerkennen. Insbesondere sind wir nicht in der Lage, den erweiterten Loebischen Quotienten zugunsten dieser Formel in seiner Anwendbarkeit einzuengen, geschweige denn ihn aufzugeben. Die Gegenwart eines besonderen nach Klinke adsorptiv an die Serum-

¹ Klinke berichtet (832) über seine Beobachtungen unter dem mißverständlichen Titel „Nephrose und Tetanie“. Indessen betrifft sein Fall eine Nephrose, die infolge einer Erysipelerkrankung eine größere Streptokokkenseruminjektion erhielt und im Anschluß daran an manifester Tetanie erkrankte. Nun wissen wir aber [Kling (825), Hopmann (713)], daß parenterale Eiweißzufuhr oft zu tetanischer Erregbarkeitssteigerung und zu Alkalose [! — Hopmann (713)] führen kann. So dünkt es uns wahrscheinlicher, die von Klinke (825) beobachtete tetanische Krise bei einem früher tetaniefreien Nierenkranken mit der Seruminjektion und nicht mit der chronischen Nephrose in Beziehung zu bringen. Bedauerlicherweise unterblieb eine genaue Analyse des Säurebasenhaushaltes; die mitgeteilten Alkalireserve- und Urin-p_H-Werte allein können — bei einer nephritischen Erkrankung mit der Nierenfunktionsstörung — eine sichere Deutung nicht zulassen.

eiweißkörper gebundenen Kalksalzes, das von der eigentlichen chemischen Kalkeiweißverbindung verschieden sein und für die Pathogenese der Tetanie eine große, Verfasser nicht klar gewordene Bedeutung haben soll, halten wir in Übereinstimmung mit Kleinmann (823) für noch unbewiesen und für äußerst wenig wahrscheinlich.

Wenn wir in unseren bisherigen Erörterungen dem veränderten Blutchemismus für die Pathogenese der Tetanie einen gewissen Vorrang eingeräumt haben, so müssen wir andererseits dessen eingedenk bleiben, daß die tetanischen Reaktionen in den Geweben (Nerven, Muskeln) selbst stattfinden und daß sie nicht von einer veränderten Ionenzusammensetzung des Blutes, sondern allein von der Ionenkonstellation, die an der Grenzfläche Gewebe: Gewebsflüssigkeit herrscht, abhängig sein dürften. Eine Reihe von bisher absichtlich außer acht gelassenen Einwänden, die mit der erweiterten Loeb'schen Formel tatsächlich kaum in Einklang zu bringen wären, verliert ihre Schlagkraft bei Berücksichtigung des Gewebstoffwechsels.

Als solche, unserem obigen Schema scheinbar widersprechende Befunde, erwähnen wir das Fehlen tetanischer Symptome, trotz unkompensierter Blutalkalose, beim Pylorusspasmus junger Säuglinge [Vollmer - Serebrijski (1468), Freudenberg (412)], dann nach peroraler oder sogar intravenöser Zufuhr von großen Natriumbicarbonat- [auch Carbonat — Elias (319)] oder NaOH-Mengen [Holt - Striegel - Perlzweig (706)]. Die gleiche erniedrigte H-Ionenkonzentration löst bei Hyperventilation schwerste tetanische Krämpfe aus [Tezner (1415)]. Es liegt nahe, diese Unterschiede auf die hyperosmotische Wirkung des Natriumbicarbonats oder beim Pylorusspasmus auf die Anhydrämie zurückzuführen. Die schon erwähnte Abschwächung der manifest tetanischen Symptome durch hohe NaCl-Gaben rückt somit ebenfalls dem Verständnis näher. Vermutlich erfolgt unter dem Einfluß der Hyperosmose eine — im Falle der NaOH-Zufuhr vielleicht sogar spezifische — Umstimmung des Gewebstoffwechsels bei der H-Ionen in größerer Zahl in Freiheit gesetzt werden, die dann die Ca-Entionisierung an der Grenzfläche Gewebe: Gewebsflüssigkeit zu kompensieren helfen [vgl. auch Winterstein (1548)]; wissen wir doch, daß Salzzufuhr tatsächlich eine erhöhte Säurebildung verursacht [Verfasser (532)]. Die Tatsache, daß der Pylorusspasmus der Säuglinge — mit Ausnahme seltener eklamptischer Anfälle [Hartmann - Smith (581)] — ohne tetanische Symptome verläuft, während die gleiche Krankheit mit gleich starker Alkalose und mit anscheinend auch sonst identischem Blutchemismus bei Erwachsenen fast gesetzmäßig zu Tetanie (Magentetanie) führt, findet ihre Erklärung wahrscheinlich ebenfalls in Besonderheiten des Gewebstoffwechsels im wachsenden und erwachsenen Organismus [György - Braham-Brahdy (548)]. Die stärkere glykolytische Fähigkeit der Gewebe im Säuglingsalter wird besonders unter dem fördernden Einfluß der Alkalose, eine viel erheblichere Milchsäurebildung nach sich ziehen mit der Möglichkeit, die Alkalose an der Grenzfläche Gewebe: Gewebsflüssigkeit zu kompensieren, als dies beim erwachsenen Organismus der Fall ist.

Schon in unseren Betrachtungen über die Pathogenese der Rachitis haben wir auf Beziehungen zwischen Gewebsacidose und verlangsamter Zellatmung hingewiesen. Die Beeinflussung der Zellatmung durch Elektrolyte, die uns

im Zusammenhang mit dem Tetanieproblem besonders interessieren, läßt sich im folgenden Schema zusammenfassen:

Aktivierung	K, Phosphate, OH
Verlangsamung	Ca, Mg, Schwermetalle, Hyperosmose

[Warburg, Meyerhof, Thunberg, Ph. Ellinger, Verfasser (520), hier auch Literatur]. Auffallend ist zunächst die völlige Übereinstimmung zwischen diesem Schema und der erweiterten Loebischen Formel. Die als „tetanigen“ erkannte Elektrolytkonstellation fördert nicht nur die Erregbarkeit, sondern auch die Zellatmung, und umgekehrt, die antitetanisch wirksamen Ionen erniedrigen auch die normale Gewebsstoffwechselintensität. Die Reziprozität zwischen Rachitis und Tetanie ist demnach auch in dieser Hinsicht eine vollkommene.

Da eine zellatmungshemmende und sekundär acidotische Wirkung sämtlichen mehrwertigen Kationen, in erster Linie auch den Schwermetallen zukommt, so wäre nach der obigen Zusammenstellung zu erwarten, daß diese Kationen instande seien, die tetanischen Symptome abzuschwächen, oder auch völlig zu unterdrücken. Mit dieser zunächst rein theoretischen Forderung stehen Befunde über günstige Beeinflussung der Tetanie durch Strontium bei Tieren [Berkeley - Beebe (92), Canestro (203), Swingle-Wenner (1398), Dragstedt - Sudan (286)], auch bei Tetanie der Erwachsenen [Alwens (27—30), Hirsch (684)] und bei infantiler Tetanie [Freudenberg (411), Tezner (1420)], fernerhin bei Tieren durch Lanthan, Thorium, Cer (Frouin), sowie durch Uran [Swingle (1400)] in bestem Einklang. Ohne die Berücksichtigung des Gewebsstoffwechsels wäre die therapeutische Wirkung dieser Ionen kaum zu erklären.

Bei der von uns vorgenommenen Erweiterung des Loebischen Quotienten haben wir uns auf die körpereigenen Ionen beschränkt. Nach den letzterwähnten Angaben könnten jedoch in diesen und zwar in den Nenner auch die Schwermetalle und ganz allgemein auch die Hyperosmose Aufnahme finden. Für den Zähler müßten dann noch andere körperfremde kalkfällende Salze berücksichtigt werden, denen wir schon a priori eine tetanigene Wirkung zuschreiben dürfen. Tatsächlich wird in der Literatur von zahlreichen Autoren über Tetanie im Anschluß an Citrat- [Salant-Wise (1236), Salant-Swanson (1237), Gates-Meltzer (435), Shelling-Maslow (1319)], noch mehr an Oxalatzufuhr [Trendelenburg-Goebel (1434), Mc Callum-Vogel (944), Groß (512)] berichtet.

Wenn nun auch die erweiterte Loebische Formel unter der Voraussetzung einer kombinierten Betrachtung humoraler und cellulärer Bedingungen das auslösende Moment im „physiko-chemischen Mechanismus“ der tetanischen Reaktionen allem Anschein nach richtig wiedergibt, so ist damit das Tetanieproblem noch keineswegs als gelöst zu betrachten. Wir müssen vielmehr bestrebt sein, auch die Art der Wechselbeziehungen zwischen der veränderten humoralen Ionenkonstellation (an den Grenzflächen Gewebe: Gewebsflüssigkeit) und den darauffolgenden cellulären Stoffwechselvorgängen, die nach außen als die bekannten tetanischen Symptome klinisch in Erscheinung treten, kennen zu lernen.

Die schon erwähnte, freilich nur theoretisch postulierte, in vivo am Gesamtstoffwechsel noch nicht bestätigte Atmungssteigerung, mit der ein erhöhter

Loeb'scher Quotient einhergehen sollte, ist als Vorgang zu uncharakteristisch, um durch sie die Genese des spezifisch tetanischen Übererregbarkeitszustandes als eindeutig bestimmt zu betrachten. Viel eher könnte man, in Anbetracht der bekannten entquellenden Wirkung der Ca-Ionen, von der verminderten Ca-Ionisation, diesem führenden Faktor unter den auslösenden Bedingungen auf eine Quellung der Zellmembran bei Tetanie schließen [Freudenberg-György (402)]. Aufgelockerte Zellmembran bedingt nach Höber stets eine gesteigerte Erregbarkeit. Die verdichtende Wirkung des Calciums und den antagonistischen Effekt des Kaliums auf Nervenfasern konnte neuerdings Mackuth (963) sogar histologisch demonstrieren. Trotzdem haften diesem Erklärungsmodus erhebliche Mängel an. 1. Die entquellende Wirkung setzt nach Loeb [vgl. auch Freudenberg-Verfasser (394—401)] eine Bindung des Kalkes an die Gewebs-eiweißkörper voraus. Nerven-, Muskelzellen sind jedoch sehr kalkarm, in ihren peripherischen Teilen sogar praktisch kalkfrei; eine Kalkbindung an sie ließ sich in vivo bisher nicht nachweisen. 2. Auch die sicher vorhandene Kaliumwirkung ist mit der Annahme einer Gleichgewichtsstörung zwischen dem Ionengehalt der umspülenden Flüssigkeit und den cellulären Metalleiweißverbindungen nicht zu vereinbaren, denn K-Eiweißverbindungen sind bis jetzt weder im Serum noch in den Zellen mit Sicherheit nachgewiesen worden.

Sieht man jedoch von der Loeb'schen Theorie ab, die die Quellungsvorgänge an den Zellmembranen, und mehr oder weniger auch innerhalb der Zelle, ausschließlich auf Schwankungen im Bestande der Zellmetalleiweißverbindungen (z. B. Kalkeiweiß) zurückführt, so würden auch die erwähnten Einwände ihre Gültigkeit verlieren, und die Frage nach der Bedeutung der Quellungsvorgänge für die Pathogenese der Tetanie auch weiterhin noch offen bleiben. Die bejahende Antwort Baars aus letzter Zeit (46) vermögen wir uns jedoch trotzdem nicht zu eigen zu machen. Baar begründet seine Stellungnahme mit folgender experimenteller Beweisführung: 1. Die verschiedenen Anionen wirken entsprechend ihrer Stellung in der Hofmeisterschen Reihe, d. h. entsprechend ihrem quellungsfördernden Effekt, tetanigen. 2. Diuretica, die im Sinne der bekannten Ellingerschen Theorie eine Entquellung der Zelleiweißkörper herbeiführen, wirken gleichzeitig antitetanigen, so in erster Linie des Theocin, und auch der Harnstoff in hohen Dosen. Hierzu ist jedoch zu bemerken: ad 1. Die von Baar aufgestellte Reihe der Anionen, die übrigens nicht der ursprünglichen Hofmeisterschen Reihe, sondern einer in der Kolloidchemie bekannten sog. Übergangsreihe entspricht, ordnet die Anionen nach ihrer kalkfällenden Wirkung. Dementsprechend liegt es wohl näher, ihren tetanigenen Effekt nicht der Entquellung, sondern der durch sie bedingten Ca-Entionisierung zuzuschreiben. Ad 2. Eine Reihe von Diureticis (z. B. Novasurol usw.) versagt auch nach den Angaben Baars. Selbst das von ihm gerühmte und auch für die Therapie der Tetanie empfohlene Theocin scheint nach unseren eigenen Erfahrungen und nach der persönlichen Mitteilung Freudenberg's ein sehr unzuverlässiges, wenn überhaupt wirksames antitetanisches Mittel zu sein. In 3 Fällen von manifester Tetanie unserer Beobachtung versagte es völlig und nur in einem Falle von latenter Tetanie konnte eine mäßige Wirkung festgestellt werden. In den 3 Fällen von manifester Tetanie konnte man eher von der Aktivierung, als von einer Abschwächung der Tetanie sprechen. Das günstige Urteil Baars erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß in seinen Fällen

das Theocin — im Gegensatz zu unseren eigenen Beobachtungen — einen starken Gewichtssturz, eine Anhydrämie mit sekundärer und nach unserer erweiterten Loebischen Formel antitetanigenen Acidose [Schiff (1271)] erzeugt hat. Hierauf deutet allein schon das von Baar erwähnte Vergiftungsbild nach hohen Theocindosen, die der klinischen Erscheinungsform der Exsiccose in allen Einzelheiten, so auch in der Acidose entspricht. Die antitetanigene Wirkung hoher Harnstoffgaben kann man ebensogut mit ihrem hyperosmotischen Effekt erklären, wie die hoher NaCl-Dosen. Auch hier kann man also die Entquellung als pathogenetischen Faktor durch die entsprechende Komponente des erweiterten Loebischen Quotienten ersetzen. Auch die weiteren Beweise, die Baar zur Stützung seiner Quellungstheorie anführt, kann man leicht mit dem erweiterten Loebischen Quotienten in Einklang bringen: Sie füllen keine Lücke aus.

Viel eher ließen sich die Komponenten des erweiterten Loebischen Quotienten mit der fermentativen Spaltung besonderer organischer Phosphatverbindungen, die die oxydative Spaltung der Kohlenhydrate in der Zelle einzuleiten pflegt, in Beziehung bringen. Dieser Abbau erfolgt mit Hilfe der Phosphatasen, deren Tätigkeit — wie jeder fermentative Vorgang — durch Ionen entscheidend mitbeeinflusst wird. Bei besonderer Berücksichtigung der für das Tetanieproblem wichtigsten Ionen lassen sich die vorliegenden, einstweilen noch spärlichen Versuchsergebnisse in folgendem Schema zusammenfassen:

Förderung der Spaltung durch K, OH, Phosphate,
Hemmung der Spaltung durch Ca, Mg, H, Hyperosmose,

[E m b den und seine Mitarbeiter für die Muskelphosphatase (331—333), De m u t h für das Blut (264—266), Verfasser für Blut, Herz, Leber, Niere, Gehirn (539)]. Erneut kehren in diesen Zusammenstellungen die Faktoren der Loebischen Formel in der gleichen Gruppierung wieder. Dieselbe Zweiteilung gilt auch, wie wir es gesehen haben, bezüglich der Zellatmung. Es ist sogar möglich, daß die Atmungsaktivierung, bzw. Hemmung indirekt auf dem Umwege über die Phosphataseförderung bzw. Inaktivierung erfolgt. In gleichem Sinne spricht die erwähnte Hemmung der Glykolyse bei Rachitis, ihre Steigerung bei Tetanie. Die humorale spezifisch-tetanigene Ionenkonstellation, wie sie in einer entsprechenden Änderung der Loebischen Formel in Erscheinung tritt und die zugehörigen cellulären Stoffwechselvorgänge haben aller Wahrscheinlichkeit nach in der Phosphatasetätigkeit das gesuchte gemeinsame Bindeglied erhalten.

Bei einem verstärkten Zerfall von organischen Phosphatverbindungen können die in Freiheit gesetzten und aus der Zelle herausdiffundierenden Phosphate in Gegenwart geeigneter Reaktionsbedingungen eine Ca-entionisierende, kalkfällende Wirkung entfalten. Dieser Vorgang dürfte auch am Zustandekommen des Trousseauischen Phänomens, wie auch überhaupt bei den Merkmalen der mechanischen Übererregbarkeit mitbeteiligt sein [Verfasser (539)]. Die schon im latent tetanischen Stadium vorhandene leichte Ca-Ionenverminderung reicht noch nicht aus, um den Dauerspasmus oder die Zuckung auszulösen: Durch den mechanischen Druck auf die zugehörigen Nervenfasern erfolgt eine beschleunigte Abspaltung von Phosphaten (übrigens auch von K), die dann an der myoneuralen Junction mit den

Ca-Ionen der umspülenden Flüssigkeit zusammentreffen, und hier infolge Summierung die zur Kontraktion notwendige Verschiebung des Quotienten $\frac{K}{Ca}$ in die Wege leiten. Mit dieser Annahme kombinierter cellulärer und humoraler Faktoren können sämtliche in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über das Verhalten des Trousseau'schen Phänomens unter verschiedenen und experimentell umgestalteten Bedingungen ihre volle Erklärung finden. So in erster Linie die Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit der zugehörigen Nerven kurz nach Abschnürung des Oberarms [Geigel (441), Tezner (1416), Elias - Kornfeld (322)]. Bei längerer Kompression nimmt die Intensität der Spasmen ab, und die K. Ö.Z.-Werte steigen deutlich an [Mc Callum (942), Behrendt - Freudenberg (76), Behrendt - Klönk (77)]. Der Phosphateffekt der ersten Phase wird in diesem zweiten Stadium durch die CO₂-Anhäufung, d. h. durch eine lokale Acidose im abgeschnürten Gefäßgebiet nicht nur neutralisiert, sondern auch überkompensiert. In manchen Fällen tritt kurze Zeit nach Lösung der Abschnürungsbinde spontan ein neuer Karpalspasmus auf [Escherich (340), Behrendt - Freudenberg (76)], vermutlich infolge Einschießens frischen alkalischen Blutstromes an Stelle der gestauten sauren Gewebsflüssigkeit.

Die durch die Abschnürung entstandene Anämie soll auf die Entstehung des Trousseau'schen Phänomens ohne Einfluß sein [v. Frankl - Hochwarth (390), Tezner (1419)]. Andererseits gelang es nun aber A. Cambell bei einer Reihe alkalotischer Zustände (so bei der Hyperventilations-, Guanidintetanie, nach Zufuhr von großen Bicarbonatgaben usw.) eine erniedrigte O₂-Spannung in den Geweben nachzuweisen (201, 202). Nach dem gleichen Autor, sowie Morris (1027) soll dieser Gewebsanoxämie in der Pathogenese der tetanischen Reaktionen eine besondere Bedeutung zukommen. Auch Greenwald (498) bezieht die Hyperventilationstetanie auf eine paradoxe Anoxämie, auf die erhöhte Stabilität des Oxyhämoglobins: eine Annahme, die experimentell nicht bestätigt werden konnte [Grant, (490)]. Auch die Einatmung von Sauerstoff blieb in den Versuchen von Behrendt - Freudenberg (76) ohne Wirkung, vermochte jedenfalls die Entstehung der Atmungstetanie nicht zu verhindern, oder in erheblichem Maße hinauszuschieben.

Nicht allein die verschiedenen Krampferscheinungen, auch die Symptome der elektrischen Übererregbarkeit und die veränderte Chronaxie können mit der Erhöhung des Loebschen Quotienten in kausale Beziehung gebracht werden. Dies läßt sich unter günstigen Konzentrationsverhältnissen auch experimentell am isolierten Nerven demonstrieren. K-Überschuß erhöht die Chronaxie und führt gleichzeitig eine Senkung der Rheobase herbei, reproduziert somit die entsprechenden tetanischen Symptome. Ca-Überschuß bedingt demgegenüber eine völlige Umkehr dieser Verhältnisse: Der K-Ca-Antagonismus kommt demnach auch in diesen Reagenzglasversuchen deutlich zum Vorschein¹ [Blumenfeldt (138, 139)].

Unter den cellulären Bedingungen der tetanischen Reaktionen, die in der erweiterten Loebschen Formel nicht zum Ausdruck gebracht werden konnten, muß auch noch der autonomen Nerven, als unterstützender, aber nicht entscheidender pathogenetischer Faktoren gedacht werden. Das „vaguslähmende“ Atropin setzt nach intramuskulärer Injektion die indirekte elektrische Erregbarkeit der Muskeln, und bei der Atmungstetanie auch die Krampfbereitschaft

¹ Vgl. auch die älteren ähnlich lautenden Versuchsergebnisse von E. Reiß (1171) über die dämpfende Wirkung des Calciums auf die elektrische Erregbarkeit isolierter Nerven.

derselben herab (Behrendt - Freudenberg, 76) Auffallenderweise wird die Intensität der Muskelkrämpfe bei der Atmungstetanie auch durch das „Sympathicusgift“ Ergotamin — trotz Steigerung der elektrischen Erregbarkeit [Biedl (116)] — stark geschwächt [Brehme - Popoviciu (170), Brahdy-Brehme (166)], durch das Adrenalin dagegen deutlich verstärkt [Duzar (302), Golant - Ratner (463), Brehme - Popoviciu (170)]. In Fällen von Asymmetrie der sympathischen Innervation treten die tetanischen Symptome bei Hyperventilation zuerst auf der Seite des erhöhten „Sympathicotonus“ auf und bleiben daselbst auch viel stärker ausgeprägt [Golant - Ratner und Ratner (462)]. Die seltenen Fälle von spontaner Hemitetanie [Kehrer (814)] beruhen in ihrer Genese vermutlich auf einer ähnlichen Asymmetrie der autonomen Innervation. Trotz der im Blut für den Gesamtkörper gleichmäßig gegebenen tetanigenen Bedingungen (Hypocalcämie usw.) gestattet der hinzutretende celluläre Faktor nur auf der einen Seite die Auslösung tetanischer Reaktionen. Auf der anderen Seite sind nur latente Symptome nachweisbar. Eine vollkommene Hemitetanie existiert nicht.

Nicht allein die Auslösung der latenten Symptome durch mechanische oder elektrische Reizung, sondern auch die einzelnen, zeitlich getrennten Krampfanfälle der manifesten Tetanie setzen besondere Impulse voraus. Es erhebt sich nun die entscheidende Frage, ob die unter dem Einfluß dieser auslösenden Momente erfolgten Verschiebungen im Chemismus des intermediären Stoffwechsels mit der erweiterten Loeb'schen Formel so zu vereinbaren seien, wie wir das von tetanigenen Reizen zu gewärtigen hätten. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge dürfte auch das Verständnis für die bei der Tetanie erfolgversprechenden therapeutischen und prophylaktischen Verfahren erheblich fördern. Ihre ausführliche Besprechung erscheint uns auch von diesem praktischen Gesichtspunkt aus durchaus gerechtfertigt.

Unter den tetanigen wirkenden Reizen, die die Entstehung von laryngospastischen Anfällen, von Atmungskrämpfen begünstigen, müssen in erster Linie psychische Vorgänge, wie „Gemütseffekte, Furcht, Leidenschaft“ [Marchall Hall (987), Barthez - Rilliet (65)], jede respiratorische Anstrengung, zumal Schreien [Henoch (605)], „Erschrecken, Erwachen aus dem Schlaf, Schreiweinen, Schmerz usw.“ [Escherich (340), Kassowitz (811)] hervorgehoben werden. Die gleichen Reize haben aber bekanntlich stets auch eine Erregbarkeitserhöhung des Atemzentrums zur Folge [H. Straub und seine Schule (1387)], die dann ihrerseits eine erhöhte Atmung, eine Überventilation verursacht. Beim Schreiweinen besteht ebenfalls eine Überventilation [Eckstein - Rominger (304)]. Der Gesamtkohlensäuregehalt nimmt ab, die wahre Blutreaktion kann gegen die alkalische Seite verschoben sein [Verfasser-Kappes - Kruse (547)]: Der erweiterte Loeb'sche Quotient erfährt also eine Veränderung im Sinne einer Tetaniebegünstigung. Bei normaler Ionenzusammensetzung der Gewebssäfte, bei normaler Erregbarkeit des Atemzentrums und der Nerven wird erst eine länger dauernde Überventilation tetanische Symptome hervorrufen. Bei veränderten Bedingungen kann es dagegen schon nach kurzer Zeit zur Atmungstetanie kommen. Bei manifester Tetanie wird dann die Auslösungsdauer ein Minimum erreichen [vgl. auch Adlersberg-Porges (18, 19) und Westhues (1516)]. Mit diesen Überlegungen stehen Beobachtungen [Ulmer (1442), eigene Untersuchungen] an Tetanikern über eine

plötzlich auftretende Steigerung der elektrischen Erregbarkeit peripherischer Nerven während stärkerer Schreianfälle in bestem Einklang.

Schwere dyspnoische Anfälle mit maximaler Hyperventilation haben ebenso wie in der Norm auch bei Tetanie [sowohl bei der idiopathischen Form — Popper (1134) — wie auch bei der experimentellen Tetanie — Escherich (340), Cameron - Moorhouse (200)] naturgemäß schwere allgemeine Spasmen zur Folge.

Die Auslösbarkeit von Laryngospasmus durch einfache Racheninspektion oder Druck auf den Kehlkopf [Barthez - Rilliez (65), Henoch (605), Thiemich (1422)] hängt — in Analogie zum schon erörterten Mechanismus des Trousseau'schen Phänomens — wahrscheinlich mit der Vagusreizung und mit der auf diese Weise erzielten lokalen „Phosphatstauung“ zusammen.

Die apnoischen Zustände, die man wohl auf eine tonische Kontraktion der Atmungsmuskulatur beziehen muß, können bei längerer Dauer zu einer echten O₂-Verarmung des Blutes und der Gewebe (Cyanose), später auch zu einer CO₂-Stauung führen. Im Moment der voll ausgeprägten Kohlensäurevergiftung tritt unter dem Einfluß der vermehrten H-Ionenkonzentration eine Lösung der Spasmen, eine allgemeine Erschlaffung ein, der kurz danach erneut schwere, diesmal nicht tetanische, sondern echte Erstickungs- (Kohlensäure-) Krämpfe [Thiemich (1422)] zu folgen pflegen. Die tetanischen Symptome der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit sind in diesem Stadium der Acidose nicht mehr auslösbar.

Die Überventilationsalkalose gilt auch für die bekannte tetanigene Fieberwirkung als auslösender Faktor. Schon bei einfacher physikalischer Wärmestauung (in heißem Bad, in Schwitzpackung) besteht eine verstärkte Atmungstätigkeit; gleichzeitig verschiebt sich die aktuelle Blutreaktion gegen die alkalische Seite zu, unter Abnahme der alveolären CO₂-Spannung, der Alkalireserve, des Gesamtkohlensäuregehaltes im Blut [Bazett - Haldane (70), Cajori - Crouter - Pemberton (197)], genau wie bei der spontanen Überventilation. Mit diesen chemischen Befunden stimmt die Warnung Finkelsteins (364) vor heißen Bädern und Schwitzpackungen bei Tetanie bestens überein. Auch bei chemisch bedingter Temperaturerhöhung, so beim Kochsalztyphus [Verfasser (532)] oder beim toxisch infektiösen Fieber [Köhler (846), Verfasser - Kappes - Kruse (547), Hollo-Weiß (699), Schiff (1271), Akijia (26)] besteht in der Regel — zumindest im ersten Anstieg — eine wahre Alkalose, die man angesichts der gleichzeitig erniedrigten alveolären CO₂-Spannung und der Abnahme der Alkalireserve, des Gesamtkohlensäuregehaltes im Blut wiederum als Hyperventilationssymptom auffassen muß.

Wie aber auch nicht jede fieberhafte Erkrankung mit einer Erregbarkeitssteigerung mit der Manifestierung einer latenten Tetanie einhergehen muß, und ausnahmsweise — worauf Finkelstein hinweist — die tetanischen Erscheinungen mit dem Eintritt einer fieberhaften Infektion sogar verschwinden können, so besteht auch der Befund einer Fieberalkalose nicht ganz allgemein. In seltenen Fällen kann auch eine echte Fieberacidose zur Beobachtung gelangen [Köhler (846), Verfasser - Kappes - Kruse (1547), Beck, Schiff (1271)]. Dies geschieht aber nur unter der Mitwirkung bestimmter acidotisch wirksamer Komplikationen, die dann den ursprünglichen, charakteristischen Befund zu verwischen helfen, so z. B. durch die Hungeracidose, die stoffwechsellähmende Wirkung gewisser Toxine [Verfasser (532)], die Anhydrämie bei Exsiccose [Schiff (1271)] usw. In der Mehrzahl der Fieberfälle bleibt

die Alkalose mit einer Erregbarkeitssteigerung die Regel. Bei manifester Tetanie wird wiederum schon eine geringgradige Alkalose ausreichen, um eine Manifestation herbeizuführen. Eine stark ausgesprochene Fieberalkalose wird auch ein latent tetanischer („akzidentelle Tetanie“), vielleicht sogar auch ein früher gesunder Organismus mit tetanischen Krämpfen beantworten können. Diese „Fieberkrämpfe“ („Initialkrämpfe“) bei Gesunden, die oft auch mit einer erhöhten elektrischen Erregbarkeit vergesellschaftet sind [Gebhardt (438)], gehören dann in das Gebiet der Atmungstetanie, nicht aber zum Symptomenbild der echten, idiopathischen Tetanie. In bezug auf die Fieberwirkung dürfte weiterhin auch an das bekannte physiko-chemische Gesetz erinnert werden, wonach mit steigender Temperatur die Konzentration der OH-Ionen stärker zunimmt, als die der H-Ionen: Das Blut wird demnach relativ alkalischer.

Eine plötzliche Manifestierung der Tetanie kann auch im Anschluß an eine kurz dauernde Bestrahlung mit ultravioletten Strahlen [Huldshinsky (741), Verfasser - Falkenheim (345), R. Stern (1373), Karger (807), vgl. auch Löning (921)], ebenso nach Zufuhr von bestimmten Organextrakten wie Adrenalin [Falta - Rudinger s. (1229), Duzar - Hensch (302), Pituglandol, Thymoglandol [Verfasser - Vollmer (537), auch Behrendt - Hopmann (79)], besonders aber nach Insulin beobachtet werden [Behrendt - Hopmann (79), Baar (45), Waltner (1481)]. Da nun aber Bestrahlung mit kurzwelligen Strahlen [Verfasser (529), Kroetz (866)], sowie die erwähnten Organpräparate — oft nur in einer besonderen Phase ihrer Wirksamkeit — eine „alkalotische“ Verschiebung der inneren Säurebasengleichgewichtslage verursachen, so wird uns der durch sie — allerdings nicht gesetzmäßig — ausgelöste tetanigene Effekt, zumal bei den labilen Ionisationsverhältnissen eines manifest tetanischen Zustandes, leicht verständlich. Der normale Organismus wird die Gefahr einer Ca-Ionenverminderung in diesen Fällen stets neutralisieren können.

Nicht allein betreffs der Überventilation oder sonstiger alkalotischer Reize, auch in bezug auf die kalkfällenden Salze (Bicarbonat, Phosphat) ist bei manifester und latenter Tetanie der Schwellenwert, in völliger Übereinstimmung mit der erweiterten Loebischen Formel, deutlich erniedrigt. Hier können ganz geringe Bicarbonat-, Phosphatgaben, denen gegenüber sich der gesunde Organismus völlig refraktär verhält [so bei Henderson (602)], schwere tetanische Krämpfe auslösen [Freudenberg-Verfasser (402), Johannsen (789), Adlersberg - Porges (18), Hottinger (719) u. a.].

Das Auftreten lebensbedrohlicher tetanischer Manifestationen, auch von plötzlichem Herztod (Herztetanie), in direktem Anschluß an eine reichliche Mahlzeit, an „starke Füllung des Magens“ [Finkelstein (364), auch Thiemich (1422), Ibrahim (767), Goett (478)], findet in der bekannten Verdauungsalkalose [Literatur bei H. Straub (1387)], bzw. in der dadurch bedingten Verschiebung des erweiterten Loebischen Quotienten seine Erklärung. Die fehlende oder nur schwache Magensalzsäuresekretion nach Frauenmilchmahlzeiten, die dementsprechend auch keine Alkalose nach sich zieht, gibt uns auch für die antitetanigene Wirkung der natürlichen Ernährung einen wichtigen Hinweis [Verfasser - Kappes - Kruse (547), Bratusch - Marrain (168)].

Unter den Beziehungen des Ernährungszustandes zur manifesten Tetanie möchten wir nur noch das Zusammentreffen steiler Gewichtsanstiege

mit einem plötzlichen Ausbruch schwerer tetanischer Krämpfe hervorheben [Finkelstein (364), Nassau (1044), Bossert (157), Ulmer (1442), Baar (46), Verfasser (550)]. Da nun aber die echte Wasserbindung, wie auch das Wachstum selbst, nur bei einer erhöhten Stoffwechselintensität, bei einer alkalotischen Stoffwechselrichtung zustande kommen kann [Freudenberg-Verfasser (406), Freudenberg (407)], so fügt sich auch diese Beobachtung gut in unser Schema ein. Der Hinweis Bosserts, daß das alkalotisch wirksame *Na. citricum* zu steilen Gewichtsanstiegen und gleichzeitig zu schweren tetanischen Krampfausprägungen führen kann, deckt sich ebenfalls mit dieser Annahme.

Die Rolle klimatischer Faktoren in der Pathogenese der Tetanie umfaßt nicht allein das manifest-tetanische Stadium, sondern greift viel tiefer in das Tetanieproblem hinein. Wir wollen uns mit ihr erst später befassen¹.

Der Beweis für die Richtigkeit der bisher erörterten Anschauungen und Schlußfolgerungen läßt sich auch *ex iuvantibus*, d. h. auf einem mehr indirekten Wege mit Hilfe einer absichtlich herbeigeführten Umkehr der physiko-chemischen tetanigenen Bedingungen erbringen.

Die antitetanigene Wirkung des Ca- und Mg-Ions entspricht noch den Forderungen des ursprünglichen Loebischen Quotienten. Nach der neuen, erweiterten Loebischen Formel müßte jedoch auch jede endogene oder exogen bedingte acidotische Umstimmung des intermediären Stoffwechsels antitetanigen wirken.

Als Beispiel für eine endogen bedingte Acidose sollen angeführt werden: 1. Die Säurestauung im Anschluß an schwere eklamptische Muskelkrämpfe, auch an starke Muskelarbeit, 2. die alimentäre Intoxikation der Säuglinge, 3. Nephritis, 4. Hungeracidose. Tatsächlich vermögen nun aber alle diese Zustände, wie dies aus zahlreichen klinischen Beobachtungen eindeutig hervorgeht, die tetanische Krampfbereitschaft zu unterdrücken, oder zumindest erheblich abzuschwächen. Von der antitetanischen Wirkung der Hungeracidose [hierher gehört auch die Mehltherapie Fischbein (365), Finkelstein (364) u. a.], wird auch in der Therapie ausgedehnter Gebrauch gemacht.

Die gehetzte Atmung nach körperlichen Anstrengungen, sowie bei der alimentären Intoxikation, im diabetischen, auch urämischen Koma führt nie zu spontan tetanischen Reaktionen und dürfte auch schon aus diesem Grunde als ein Symptom der Acidose zu werten sein. In Zweifelsfällen (so in 2 Fällen unserer eigenen Beobachtung bei Urämie mit cerebraler Dyspnoe) kann dieser Schlußfolgerung bei Verzicht auf mühselige Blutanalysen eine differential-diagnostische Bedeutung zukommen.

Die alimentäre Intoxikation und die Nephritis weisen in ihrem pathologisch veränderten Blutochemismus einen weiteren beachtenswerten Befund auf: Eine häufig stark ausgeprägte Hypocalcämie bei gleichzeitig erhöhten Serumphosphatwerten [Greenwald (496a), Marriott-Howland (986a), Zondek-Petow-Siebert (1567a), Salvesen-Linder (1238), Fettler (357a), Denis-Hobson (269a), de Wesselow (1515a), Boyd-Courtney-McLachlan (163a), Parsons (1096), Verfasser (553)]. Die gleichen blutanalytischen Daten begegnen uns aber auch bei der infantilen idiopathischen und der experimentellen parathyreopriven Tetanie. Sie wurden sogar von mancher Seite — zum Teil immer noch [für die Hypocalcämie von Blühdorn (143), Rohmer-

¹ Siehe S. 899 ff.

Woringer (1195, 1196), Salvesen (1241), de Geus (453), für die Phosphatstauung von Greenwald (498), Elias (324)] — als die auslösenden Bedingungen der tetanischen Reaktionen aufgefaßt. Durch die erwähnten Beispiele der Nephritis und der alimentären Intoxikation wird uns nun die Unzulänglichkeit dieser Beweisführung besonders augenfällig demonstriert. Ob bei Nephritis an der verstärkten Ca-Ionisation trotz Hypocalcämie, neben der Acidose auch noch eine Verminderung, und dadurch Aktivierung des sonst an die Serum-eiweißkörper gebundenen, inaktiven Kalkanteils teil nimmt, ist noch nicht sicher erwiesen [Pincus Peterson - Kramer (1128), Liu (919a), Hertz (610)¹].

Exogen bedingte Acidose verdankt ihre Entstehung der Zufuhr von acidotisch wirkenden Stoffen, hauptsächlich von Salzen. Eine solche acidotische Umstimmung des Stoffwechsels haben Freudenberg und Verfasser (404) mit Hilfe des Salmiaks (NH_4Cl) zu erreichen versucht. Die Wirkung des Salmiaks beruht nach Haldane [(561) — vgl. auch schon Salkowski, Porges-Leimdörfer - Markovici (1135, 1136)] auf seinem Zerfall in NH_3 und HCl , von denen jener teilweise zur Harnstoffsynthese verwendet wird, während diese unter Entzug fixer Alkalien das Säurebasengleichgewicht gegen die acidotische Seite zu verschiebt. Die Acidose läßt sich in den entsprechenden blut- und urinanalytischen Werten: im erniedrigten Blut- pH [Verfasser - Kappes-Kruse (547), Turpin (1439), Drucker (290)], in der ebenfalls gesenkten Blutalkalireserve (Gesamtkohlensäuregehalt, alveoläre CO_2 -Spannung), in der erhöhten Säureausscheidung im Urin [Haldane (561), Verfasser (522)] auch zahlenmäßig feststellen. Führt man nun tetanischen Säuglingen Salmiak in Dosen von 3—6 g pro die (0,6—0,8 pro kg Körpergewicht) zu, so gelingt es tatsächlich, die erhöhte Nervenregbarkeit regelmäßig herabzusetzen. Die günstige antitetanogene Wirkung des Salmiaks konnte von sämtlichen Nachuntersuchern bestätigt werden [Blühdorn (143), Johannsen (789), Gamble-Roß (430), Anderson - Graham (33), Lindberg (918), Turpin (1439), Drucker (290) u. a., auch bei der parathyreopriven Tetanie — Turpin (1439), Boyd-Austin - Ducey (163), Wenner (1507)].

Prinzipiell die gleiche Bedeutung wie die Salmiaktherapie besitzt die von Porges und Adlersberg (16, 18) eingeführte Behandlung mit saurem Ammonphosphat. Der Geschmack dieses Präparates ist besser als der des Salmiaks, für die Säuglinge hat jedoch Ammonphosphat den Nachteil, daß es bisweilen starke Diarrhöen verursacht (Phosphatwirkung). Während nach Salmiakbehandlung [Freudenberg-Verfasser (404), Blühdorn-Thyssen (142), Woringer (1554)] parallel mit dem Schwinden der tetanischen Symptome, der gesenkte Serumkalkspiegel sich in der Regel allmählich stark hebt und gleichzeitig der anorganische Serumphosphor abnimmt, so daß man zunächst geneigt sein könnte, mit Blühdorn, Woringer den therapeutischen Salmiak-effekt mit der Auffüllung des Serumkalkdepots in Beziehung zu bringen, versagt dieser Erklärungsmodus für das saure Ammonphosphat. Die mit Ammonphosphat

¹ Hypocalcämie ohne Tetanie begegnet man bei Tieren bei Gallenstauung nach Chole-dochusunterbindung. Hier führt auch eine Parathyreodektomie, trotz sich noch verstärkender Hypocalcämie zu keiner oder zu einer nur mäßig ausgeprägten Tetanie [Buchbinder-Kern (183—185), Brougher (176)]. Der Säurebasenhaushalt wurde in diesen Fällen bisher nicht untersucht.

erfolgreich behandelten Fälle ließen in den Versuchen des Verfassers (535) nicht nur eine Erhöhung des Serumkalkgehaltes vermissen, sondern im Gegenteil, die schon vor der Ammonphosphatzufuhr ausgesprochene Hypocalcämie nahm trotz Behebung der tetanischen Symptome meist noch weiter ab. Dies dürfte im Sinne des schon bei der Phosphattetanie Gesagten als Phosphatwirkung zu deuten sein [Verfasser 535)].

		Ca	P
Mittelwerte	{ vor der Behandlung mit $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$	6,2	4,9
	{ nach der Behandlung mit $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$	5,5	5,6
Mittelwerte	{ vor der Behandlung mit NH_4Cl	6,6	4,9
	{ nach der Behandlung mit NH_4Cl	8,9	3,9

Auch diese Befunde bestätigen unsere Ausgangsthese, daß in der Pathogenese der Tetanie nicht dem Gesamtkalk, sondern der Höhe der Ca-Ionenkonzentration die entscheidende Bedeutung zukommt.

Eine noch einfachere Art Acidose zu erzeugen, würde in der Zufuhr von reiner HCl bestehen. Diesen Weg haben schon früher Wilson - Stearns - Janney (1531) für die parathyreoprive und neuerdings Scheer (1256) für die infantile Tetanie besprochen. Im Gegensatz zu den amerikanischen Autoren, die an die HCl-Medikation die Hoffnung einer kausalen gegen die Blutalkalose gerichteten Maßnahme geknüpft haben, ging Scheer zunächst von einem völlig anderen Gesichtspunkt aus. Der Salzsäurezusatz zur Milch sollte nach ihm dem Nahrungskalk bessere Löslichkeitsbedingungen verleihen und somit im Darm die Ca-Resorption erleichtern. Das Beispiel des Salmiak, eines Neutralsalzes, das seine Wirkung erst jenseits des Magen-Darmtraktes im intermediären Stoffwechsel entfaltet, beweist wohl am besten, daß wir auch in der von Scheer inaugurierten Salzsäuretherapie der infantilen Tetanie ebenfalls nur ein Mittel zur acidotischen Umstimmung des Säurebasengleichgewichtes im Blut und in den Gewebssäften zu erblicken haben.

Auch mit Hilfe einer exogen bedingten Kohlensäurestauung (nach CO_2 -Inhalation) läßt sich eine Acidose und gleichzeitig ein therapeutischer Nutzen erzielen [Adlersberg - Porges (18), Lindberg (918), Westhues (1516): auch bei der experimentellen parathyreopriven Tetanie, Swingle-Wenner-Stanley (1399)].

Neben ihrer spezifischen erregbarkeithemmenden Wirkung kommt den Kalk-, Magnesium-, Strontiumsalzen — ebenso wie den Schwermetallen — auch eine acidotische Wirkung zu¹. So fand man nach Zufuhr dieser Ionen — aber nur bei Verwendung ihrer anorganischen Salze — ein starkes Emporschnellen der H-Ionenkonzentration, der Säure- und Ammoniakausscheidung im Urin eine Senkung der Alkalireserve im Blut, eine Abnahme der alveolären Kohlensäurespannung, oft sogar eine Erhöhung der wahren Blutreaktion (eine unkompenzierte Acidose), mithin Veränderungen, wie sie sich sonst nur nach Verabreichung von echten Säuren (z. B. HCl) einzustellen pflegen [Literatur bei Verfasser (523), Haldane - Hill - Luck (562), Gamble - Roß - Tisdall (429), Hollo-Weiß (698)]. 1 g CaCl_2 , peroral gegeben, setzen Gamble - Roß - Tisdall 75 ccm N/10 HCl gleich.

¹ Demgegenüber sollen Kaliumsalze im intermediären Stoffwechsel eine alkalotische Wirkung entfalten [Benatt - Händel (83), Hollo-Weiß (698)].

Bei Verwendung organischer Erdalkaliverbindungen kann die Acidose, infolge Verbrennung des organischen Anions im intermediären Stoffwechsel zum Bicarbonat, verdeckt, sogar überkompensiert werden [Verfasser (523)]. Durch diesen Befund wird uns auch die geringere antitetanische Wirksamkeit organischer Kalksalze [Finkelstein (364), Blühdorn (141), Tezner (1418), Graham-Anderson (33) u. a.] verständlich. Bei anorganischen Kalksalzen wird der spezifische Kalkeffekt noch durch die acidotische Wirkung dieser Stoffe unterstützt, bei organischen Kalkverbindungen durch die „alkalotische“ Wirkung dagegen vermindert. Nichtsdestoweniger können auch organische Kalksalze, bei hohen Dosen, allein entsprechend ihrem Kalkgehalt einen sicheren antitetanigenen Effekt entfalten.

Nicht nur die Elektrolyte, auch organische Stoffe vermögen die durch die Loebische Formel gekennzeichnete Ionenkonstellation im jeweils gewünschten Sinne zu verändern. Hierzu gehören die verschiedenen schon erwähnten Organextrakte, dann verschiedene Narkotica. Ebenso auch der pharmakologisch sonst wenig aktive Zucker, dessen antitetanigene Wirkung [Wernstedt (1513—1515), Finkelstein (364), Adam (9), Ellis (328)] — sofern wir nur den intermediären Stoffwechsel und nicht bestimmte intestinale Vorgänge, die erst später erörtert werden sollen, in Betracht ziehen — vermutlich auf seinen Beziehungen zum intermediären Phosphatstoffwechsel beruht. Denn schon unter normalen Bedingungen setzt Zufuhr von Zucker den Serumphosphat Spiegel herab und verursacht gleichzeitig eine Phosphatretention. Die Intensität der antitetanigenen Zuckerwirkung ist jedoch zu gering, um diese Reaktion in akuten Fällen für therapeutische Zwecke nutzbar machen zu können, höchstens nur in Kombination mit schneller wirkenden Mitteln. In der Prophylaxe der Tetanie, besonders im schon latenten Stadium, kommt dagegen dem Zuckergehalt der Nahrung sicherlich eine wichtige Rolle zu. So beobachtete Finkelstein (364) nach Einschränkung der Zuckerezufuhr häufig ein Wiedererscheinen bereits geschwundener laryngospastischer Anfälle.

Narkotica setzen den Zellstoffwechsel herab, verursachen dadurch eine starke acidotische Umstimmung des inneren Säurebasengleichgewichtes [s. Verfasser (538)]. Der durch sie, z. B. auch durch das Chloralhydrat [Vollmer - Serebrijski (1466)], ausgeübte antitetanische Effekt wird uns somit ebenfalls leicht verständlich.

Nach früher allgemein herrschenden Anschauungen wurde die Tetanie als eine Auto-intoxikation aufgefaßt. Diese Betrachtungsweise gewann durch Beobachtungen an mit Fleisch gefütterten parathyreopriven Tieren eine besondere Stütze. Während nämlich bei einer Milch-Brot ernährung partiell (auch komplett) parathyreodektomierte Tiere häufig noch lange Zeit nach der Operation symptomlos bleiben, führt bei den gleichen Tieren eine einzige Fleischmahlzeit (auch Fleischextrakt) einen starken, häufig tödlichen tetanischen Krampfanfall herbei [s. neuerdings Luckhardt - Goldberg (934), Dragstedt und Mitarbeiter (285, 286), Sinelnikoff (1344), Salvesen (1241)]. Gleichzeitige Verabreichung von Milhzucker — freilich ebenso auch von Kalk, Säuren usw. — vermag diesen deletären Fleischieffekt erheblich abzuschwächen, meist völlig aufzuheben. Da dies aber allein nach peroraler, nicht aber nach parenteraler Lactosezufuhr gelingt [Inouye (772)], so müssen für diese antitetanigene Milhzuckerwirkung Vorgänge im Magendarmtrakt selbst, nicht aber solche im intermediären Stoffwechsel den Ausschlag geben. Bei Fleischnahrung nehmen bekanntlich im Darm, unter dem Einfluß der Darmflora, die Fäulnisvorgänge überhand. Möglicherweise befinden sich unter den Fäulnisabbauprodukten des Fleisches Stoffe mit besonderen tetanigenen Eigenschaften, die dann nach erfolgter, vielleicht infolge besonders erhöhter Permeabilität erleichterter [Luckhardt - Compère

(935), Dragstedt (282), Spadolini (1353)] Resorption eine Manifestierung der Tetanie auszulösen in der Lage sind. Durch den gärungsfördernden Milchzucker werden diese Fäulnisvorgänge antagonistisch beeinflusst: daher die antitetanigene Wirkung peroral verabreichter Lactosegaben. Bis zu diesem Punkte könnten wir mit der gegebenen Erklärung völlig einverstanden sein. Die Annahme, daß diese „Fäulnisbasen“ im intermediären Stoffwechsel direkt tetanigen wirken, halten wir jedoch für völlig unbewiesen. Vielmehr erscheint es uns, auch im Hinblick auf das bisher Gesagte, wahrscheinlicher, daß diese Fäulnisbasen nur indirekt auf dem Umwege über die Loebische Formel wirken. In diesem Zusammenhang ist es auch von Interesse, daß Krampfgifte verschiedener Art nur bei Alkalose (Anacidose) die entsprechende Krampfreaktion auszulösen vermögen, während Säuren den Effekt aufheben [Fröhlich - Solé (420), auch Anderson - Graham (33)]. Mit Recht weisen übrigens Beumer (111) und Greenwald (504) auch auf den besonderen Phosphatreichtum des Fleisches als einen tetanigenen Faktor hin. Wie weit bei der Tetanie eine Leberfunktionsstörung angenommen, und dementsprechend der Fleischieffekt bei der Tetanie mit der sog. „Fleischintoxikation“ bei Tieren mit Eckscher Fistel in Parallele gestellt werden darf [s. bei Fischler (369), Verfasser - Kleinschmidt (551)], ist noch unentschieden.

An Stelle des Fleischieffektes tritt bei der infantilen Tetanie die bekannte tetanigene Wirkung der Kuhmilch. Es wäre aber durchaus verfehlt aus der Tatsache, daß die gleiche Milchdiät, die bei Säuglingen die Tetanie zu aktivieren, auch vorzubereiten vermag, sich bei Tieren und auch bei Erwachsenen, im Gegensatz zur Fleischkost, sogar therapeutisch verwenden läßt, einen im pathogenetischen Geschehen wurzelnden wesentlichen Unterschied zwischen der infantilen bzw. der parathyreopriven und der Erwachsenen tetanie konstruieren zu wollen. Unseres Erachtens liegt es viel näher, aus dieser Beobachtung wiederum nur auf art- und altersbedingte Differenzen in der Ernährung und Verdauungsphysiologie des Menschen und der Tiere zu schließen, denen zufolge ein direkter Vergleich zwischen Tier und Menschen oder Erwachsenen und Säugling schon a priori unstatthaft sein muß. So wissen wir, daß bei Kuhmilchernährung der Säuglinge der Stuhl in der Norm eine alkalische Reaktion aufweist und daß in den unteren, mit Bakterien besiedelten Darmabschnitten „Fäulnisvorgänge“ vorherrschen. Bei Frauenmilchernährung stehen dagegen Gärungsprozesse im Vordergrund, und entsprechend weist die wahre Stuhlreaktion saure Werte auf. Nach den heute herrschenden Anschauungen werden diese Unterschiede einerseits auf den relativ hohen Eiweiß- und Puffergehalt der Kuhmilch, andererseits auf das relativ starke Milchzuckerangebot in der Frauenmilch zurückgeführt. Der Milchzucker wirkt bei Säuglingen im Prinzip ebenso wie bei der Fleischdiät der Erwachsenen und der Tiere oder umgekehrt, die Kuhmilch entfaltet bei Säuglingen vermutlich die gleiche Wirkung wie bei Erwachsenen und Tieren eine reine Fleischdiät. Mit dieser Annahme stehen die experimentellen Befunde Wernstedts (1513—1515) über die antitetanigene Wirkung des Milchzuckers, in der auch er schon — im Hinblick auf das Tetanieproblem — den wichtigsten Unterschied zwischen der Frauen- und Kuhmilchernährung vermutet hatte, in gutem Einklang. Ein weiterer Angriffspunkt des Zuckers (z. B. des Rohr-Traubenzuckers, der Dextrinmaltosepräparate) liegt noch — wie bereits erwähnt — im intermediären Stoffwechsel.

Im Falle eines anfänglich normalen Stoffwechselstatus stellt sich nach Abklingen eines tetanischen Reizes, so z. B. bei der experimentellen Hyperventilations-, Phosphat-, Bicarbonat-, Guanidintetanie der ursprünglich normale Zustand wieder ein. Auch bei der parathyreopriven Tetanie und den spontanen Tetanieformen (hierzu gehören die „idiopathische“ Tetanie der Kinder und der Erwachsenen, auch die Magentetanie) vermögen aktivierende und therapeutische Maßnahmen der besprochenen Art keine nachhaltige Verschiebung der intermediären Stoffwechsellaage herbeizuführen. Ihre Wirkung bleibt zeitlich begrenzt. Der Stoffwechsel kehrt nach Aufhören des Reizes in seine ursprüngliche, diesmal aber pathologische Lage zurück. Daraus ergibt sich die wichtige Schlußfolgerung: Die Kalk-Salmiak-HCl-Mg-Medikation, die Verabreichung von Narkoticis stellt nur eine symptomatische aber keine kausale Therapie der Tetanie dar.

Eine endgültige Heilung der Tetanie ließe sich nur durch Behebung der ersten auslösenden, oder richtiger gesagt, vorbereitenden Bedingungen erzielen. Als die übergeordnete Stoffwechselstörung bei der idiopathischen Tetanie haben wir eine Störung des Blutchemismus mit dem hervorstechendsten Zeichen des verminderten Quotienten $\frac{Ca}{P}$ kennen gelernt. Diese Verschiebung in der Blut-Ca- und P-Verteilung erfolgt auf dem Boden einer rachitischen Grundstörung, ebenso wie die reziproke Veränderung bei der unkomplizierten tetaniefreien Rachitis: die Zunahme des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ im Blut. In der Rachitis und der Tetanie erblicken wir nur zwei verschiedene Phasen einer Stoffwechselkrankheit, d. h. den verschiedenen Reaktionsablauf auf sozusagen die gleiche Ursache bei „entsprechender Konstellation der notwendigen Bedingungen“. Es gelingt nun in der Tat mit Hilfe der üblichen antirachitischen therapeutischen Verfahren in der gleichen Zeit wie bei der unkomplizierten Rachitis auch bei der Tetanie eine Heilung herbeizuführen. Dies äußert sich nicht nur im Verschwinden der manifesten und auch der latenten spezifisch-tetanischen Symptome, sondern in der Herstellung des gestörten Blutchemismus und in der Behebung der Ossificationsstörung. Mit dieser indirekten Beweisführung ex iuvantibus erhält unsere Ausgangsthese von der „Identität“ der Rachitis und der „idiopathischen“ Tetanie eine besonders eindrucksvolle Stütze.

In der Pathogenese der Rachitis und der Tetanie, insonderheit bei der Entstehung der intermediären Stoffwechselstörung, haben wir rein exogene Faktoren, wie mangelhaftes Kalkphosphatangebot, oder behinderte Ca-P-Resorption aus dem Darm zugunsten endogener Momente vernachlässigen zu können geglaubt. Allein diese endogenen Faktoren genauer zu umschreiben, sind wir heute noch nicht in der Lage.

Eine sicherlich wichtige Rolle bei der Entstehung der rachitischen Stoffwechselstörung spielt der Wachstumsvorgang als solcher. Schon in Tierversuchen konnte gezeigt werden [Mellanby (995a)], daß man im allgemeinen Wachstumsimpuls eine wichtige endogene Bedingung der Rachitis zu erblicken hat. Ohne Wachstum keine Rachitis [vgl. auch Bloch (127, 128)]. In der Tat sehen wir z. B. beim Myxödem, einer typischen Wachstumshemmung keine Rachitis [Siegert (1340)]; in behandelten leichten Fällen treten dann gelegentlich, parallel mit dem künstlich geweckten Wachstumsimpuls, doch noch rachitische Symptome in Erscheinung [Frick - Uffenheimer (416)]. Die besonders hohe Rachitisfrequenz im Säuglingskleinkindesalter, das Abflachen der Morbiditätskurve bis zur Pubertät, dann das Wiederauftreten der Erkrankung als Rachitis tarda im Pubertätsalter, und die Seltenheit der rachitisch-malacischen Knochenkrankung im Erwachsenenalter stehen ebenfalls in erster Linie mit dem Wachstum und mit den verschiedenen Wachstumsperioden in Zusammenhang. Die starke Neigung der Frühgeburten zur Rachitis findet hauptsächlich auch im starken relativen und absoluten Wachstum dieser untergewichtig geborenen Kinder ihre Erklärung. Für die andere Möglichkeit, und zwar für fehlende angeborene Vitamin-D-Depots im Körper (in der Leber) der Frühgeburten vermochten Heß-Weinstock (667) keinen experimentellen Beweis zu liefern.

Bei der starken Abhängigkeit des Wachstums, ebenso des normalen Blutchemismus vom endokrinen Apparat, liegt es nahe — dieser Schluß wurde bereits auch vor langem gezogen [s. Aschenheim (39, 40)] — die Quelle der endogenen pathogenetischen Bedingungen sowohl für die unkomplizierte Rachitis, wie für die Tetanie in den endokrinen Drüsen zu suchen. Wir kennen kaum eine endokrine Drüse, die in diesem Zusammenhang im Laufe der Zeit nicht genannt wurde. So hat man die Rachitis der Reihe nach mit einer Thymushypofunktion [Basch (66), Klose (833); durch Park-Mc Clure (1090), Pappenheimer (1084, 1085) nicht bestätigt], mit einer Nebennierenhypofunktion [Bossi (158, 159), Stoeltzner (1381)], mit einer Pankreasstörung [Dodds (278), Adam (8), Waltner (1482)] in Beziehung gebracht. Eine Allgemeingültigkeit, oder auch nur eine weitere Verbreitung konnten indessen diese Theorien mangels genügend gesicherter Grundlagen nicht erlangen. Ob der von Nitschke (1054 bis 1056a) in neuerer Zeit erhobene Befund einer besonderen serumkalksenkenden und einer zweiten serumphosphatherabsetzenden Substanz, die im Thymus aber auch in der Milz, in den Lymphdrüsen (d. h. im „lymphocytogenen“ Gewebe) vorkommen sollen, die pathogenetische Bedeutung des Thymus und mit ihm die des ganzen „lymphocytogenen“ Gewebes für die Tetanie und Rachitis erneut in den Vordergrund zu rücken in der Lage sein wird, kann heute noch nicht entschieden werden. Wir müssen vielmehr zunächst noch mit der Möglichkeit rechnen, daß es sich bei den durch Nitschke dargestellten Stoffen um Kunstprodukte, etwa um Abbauprodukte aus Nucleoproteiden und nicht um echte physiologische Substanzen handelt. Auch die Tatsache, daß diese Substanzen nur auf Kaninchen, d. h. auf eine für die experimentelle Prüfung der Rachitis und Tetanie wenig geeignete Tierart zuverlässig einwirken, muß bedenklich stimmen. Andererseits entbehrt der Befund Nitschkes, daß das vermeintliche serumkalkherabsetzende „Inkret“ nur aus dem Urin Tetaniekranker, nicht aber aus dem Urin gesunder dargestellt werden konnte, nicht einer gewissen Beweiskraft. Zu einer endgültigen Stellungnahme muß wohl noch die Fortsetzung der Untersuchungen abgewartet werden.

Im Zusammenhang mit der Pathogenese der Osteomalacie wurde lange Zeit der Ovarialtätigkeit eine wichtige pathogenetische Rolle zuerkannt. Man wies auf die bekannte Tatsache hin, daß Gravidität und Lactation die Entstehung der Osteomalacie stark begünstigende Momente darstellen. Nach Hanau (569, 570) soll sogar bei schwangeren Frauen stets eine anatomisch nachweisbare „physiologische“ Osteomalacie bestehen, die uns dann in ihren stärksten Graden und in einer chronisch verlaufenden Form als die pathologische echte Osteomalacie entgegentritt. So neigte man allgemein der Ansicht zu, daß der Osteomalacie eine Hyperfunktion der Ovarien zugrunde liegt. In gradliniger, logischer Weiterführung dieser Annahme lag dann die von Fehling empfohlene operative Behandlungsmethode der Osteomalacie: die Kastration. Von verschiedener Seite wurde dann auch über ausgezeichnete Heilerfolge im Anschluß an die Exstirpation der Ovarien berichtet. Die experimentellen Grundlagen des Verfahrens blieben jedoch auch weiterhin noch durchaus lückenhaft. Die Verfolgung des Kalk- und Phosphorstoffwechsels vor und nach der Kastration ergaben weder im Tierexperiment, noch bei kastrierten Osteomalacischen eine sichere Aufklärung über den Wirkungsmodus dieser Operation. Ebensowenig vermochte die wiederholte pathologische Untersuchung

exstirpierter Ovarien die hyperovarielle Genese der Osteomalacie genügend zu stützen. Hierzu kommt dann noch der weitere wohl allein schon entscheidende Einwand, daß osteomalacische Störungen nicht nur bei Frauen, sondern auch bei Männern beobachtet werden können, und selbst bei Frauen nicht immer mit der Gravidität oder Lactation in Beziehung stehen müssen [Miles und Feng Chi-Tung (1012), Hutchison-Stapleton (763), Stapleton (1355)]. In Anbetracht dieser Einwände und der Tatsache, daß die Fehlingsche Kastration, selbst bei scheinbar gegebener Indikation als Heilmethode (auch nach eigener Beobachtung) häufig versagen kann, war die These von der „hyperovariellen“ Genese der Osteomalacie unhaltbar geworden. Indessen soll eine gewisse begünstigende Wirkung der Gravidität und der Lactation auf die Entstehung der Osteomalacie nicht völlig in Abrede gestellt werden.

Nicht nur die allgemein als endokrin bezeichneten Drüsen bilden Inkrete, oder regulieren den Stoffwechsel, den Blutchemismus, sondern auch andere Organe und Organsysteme. Dementsprechend könnte man bei der Rachitis auch eine besondere Funktionsveränderung des Knochenmarkes [Marfan (978), v. Bosanyi (152) u. a.] oder des gesamten Knochensystems [Hottinger (722), Ullrich (1441), zum Teil auch Verfasser (550)] bei der Genese der rachitischen Stoffwechselstörung in Erwägung ziehen. Direkte Beweise für die Richtigkeit dieser Annahme besitzen wir jedoch noch nicht. Als mehr indirekte Stützen können erwähnt werden: 1. Die Erhöhung des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen nach Knochenfrakturen [Tisdall-Harris (1428), Verfasser-Sulger (540), Rudd (1228)], bei gleichzeitigem Auftreten verstärkter Phosphataseaktivität im neugebildeten Callus [Ullrich (1441)]. Der Reiz zur Erhöhung der Serumphosphatzahl muß hier letzten Endes vom Knochen (Callus) ausgehen. 2. Die Tatsache, daß bei beginnender Rachitis und Osteomalacie die Störung in der Blut-Ca- und P-Verteilung nicht ganz selten noch wenig, oder überhaupt nicht in Erscheinung tritt. Für eine endgültige Klärung der verwickelten Verhältnisse müssen auch hier noch weitere, mehr direkte Beweise abgewartet werden.

Auf Grund eines ausgedehnten, in neuerer Zeit besonders stark erweiterten klinischen Materials müssen wir unter den endokrinen Drüsen die Epithelkörperchen in den Mittelpunkt der Diskussion über die endogenen Faktoren der rachitisch-tetanischen Stoffwechselstörung stellen.

Die Bedeutung der Epithelkörperchen für die Pathogenese der Rachitis und der „idiopathischen“ Tetanie.

Bis vor kurzem hat man die Epithelkörperchen in Analogie zur parathyreoopriven Tetanie vornehmlich mit der tetanischen Übererregbarkeit, weniger mit der rachitischen Ossificationsstörung in Beziehung zu bringen versucht [Pineles, Escherich (340), Erdheim (337, 338), Jeandelize (780)].

Der erste Versuch einer Identifizierung der spontanen infantilen (und der Erwachsenen-) Tetanie mit einer Epithelkörperchenschädigung nahm zunächst von der auffallenden klinischen Ähnlichkeit der „idiopathischen“ und der experimentellen-parathyreoopriven Tetanie seinen Ausgang. Der begründeten Forderung einer unmittelbaren Beweisführung glaubte man erst später, mit Hilfe besonderer anatomisch-histologischer Untersuchungen entsprechen zu können. So fand zuerst Erdheim (337, 338), später unter seiner Leitung Yanase

[(1560), an der Escherichschen Klinik] bei Kindern, die entweder an Tetanie gestorben waren, oder aber weiter zurückliegende Manifestationen durchgemacht hatten, Blutpigment und sonstige histologisch nachweisbare Reste einer parenchymatösen Blutung in einem oder auch mehreren Epithelkörperchen. Dieser Befund wurde dann als das gesuchte histologische Äquivalent der gestörten Epithelkörperchenfunktion gedeutet [Escherich (340)]. Die ersten positiven Befunde Erdheims und Yanases konnten indessen nicht von allen Nachuntersuchern bestätigt werden. Positiven Ergebnissen steht eine Reihe von negativen gegenüber [s. Literatur bei Turpin (1439), Verfasser (550)]. Noch wichtiger und wohl von entscheidender Bedeutung sind die Beobachtungen von Bliß (126), Grosser - Bethke (514), Harvier (584), Hartwich (583), Danisch (255) über (häufig recht ausgedehnte) Epithelkörperchenblutungen bei völlig normalen, nie tetanisch gewesenen Kindern.

In Anbetracht dieses Tatsachenmaterials wurde die ursprüngliche Annahme Escherichs (340) von der pathogenetischen Bedeutung solcher älteren Epithelkörperchenblutungen wohl allgemein fallen gelassen. Dies, sowie das negative Ergebnis weiterer histologischer Untersuchungen berechtigen uns aber noch keineswegs zu einer Ablehnung der Verwandtschaft zwischen der parathyreoopriven und der idiopathischen Tetanie. Funktionelle Störungen im Zellgetriebe brauchen nicht unbedingt mit sichtbaren morphologischen Veränderungen einherzugehen. Wir können auch auf einem anderen, mehr indirekten Wege Beweise für diese vorausgesetzte Verwandtschaft zu erbringen trachten.

Am ansprechendsten wird die Annahme von der Zusammengehörigkeit der parathyreoopriven und der infantilen Tetanie (übrigens auch der der Erwachsenen) durch chemische Befunde gestützt, die bei diesen Tetanieformen — im Gegensatz zu allen anderen — völlig identische Stoffwechselfvorgänge erkennen lassen. So stellt die Hypocalcämie mit nur äußerst seltenen Ausnahmen ein konstantes Symptom beider besprochenen Tetaniearten dar. Bei beiden Tetaniearten besteht auch eine Phosphatstauung, die bei der parathyreoopriven und der idiopathischen Erwachsenen tetanie stets absolut bei der infantilen idiopathischen Tetanie jedoch sehr häufig nur relativ ist. Auch im Hinblick auf das Verhalten des Säurebasenhaushaltes ist die Kongruenz zwischen parathyreoopriven und idiopathischer Tetanie eine vollkommene.

Angesichts dieser auffallenden Parallele dürfte die Beantwortung der Frage, worin eigentlich die physiologische Funktion der Epithelkörperchen besteht und wieso ihre Entfernung eine so verhängnisvolle, allgemeine Stoffwechselstörung verursacht, auch für die Kenntnis des Wesens der „idiopathischen“ Tetanie von Interesse sein. Erblickt man in den Nebenschilddrüsen ein endokrines Organ, so liegt wohl die Annahme am nächsten, in ihm die Ursprungsstätte eines „spezifischen Hormons“, ähnlich dem Thyroxin, Insulin usw. zu vermuten. Diesem Hormon sollte dann die Regulierung des Kalk- und Phosphatstoffwechsels, in erster Linie auch die eines normalen Blutchemismus unterliegen. Nach vielen ergebnislosen früheren Versuchen einer großen Reihe von Forschern gelang es erst neuerdings, etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander Collip (226—235), sowie Hanson (568a), Hjort - Robison - Tendrick (686) und Berman (93, 94) das gesuchte Epithelkörperchenhormon in konzentrierter, stark aktivierter Form zu erhalten. Collip hat sein Verfahren auch handels-technisch ausgebaut. Im sog. „Parathormone“ (Eli, Lilly & Co, Indianapolis U.S.A.) besitzen wie eine nach dem Collipschen Originalverfahren dargestellte und genau titrierbare Epithelkörperchenhormonlösung; man spricht demgemäß allgemein von einem Colliphormon.

Zu den bereits von Collip und seinen Mitarbeitern erkannten und nachgewiesenen Folgeerscheinungen einer wirksamen Epithelkörperchenhormondosis gehört, sowohl bei parathyreopriven, wie bei normalen Hunden eine mehr oder minder starke Erhöhung des Serumkalkspiegels [s. auch Stewart - Percival (1377), Cantarow - Caven - Gordon (204), Greenwald - Groß (503), Herxheimer (613, 614), Reiß (1172)]. Bei normalen Tieren nimmt unter dem Einfluß des Hormons der Serumkalkwert übernormale Werte an, besonders leicht nach wiederholten, in kurzen Intervallen nacheinander erfolgten hohen Dosen [Collip (227)]. Erreicht der Serumkalkspiegel besonders hohe Werte (15—20 mg ‰), so treten schwere Vergiftungserscheinungen auf, der sogenannten „hypercalcämische Symptomenkomplex“: Blässe, Erbrechen, Apathie, Schläfrigkeit, mangelhafte Zirkulation, Appetitlosigkeit, Nierenstörung, Bewußtseinstörung bis Bewußtlosigkeit, schließlich Exitus. Bei der Sektion solcher an Hypercalcämie verendeten Tiere (Hunde) werden Blutungen in der Darmschleimhaut, Kalkeinlagerungen im Myokard und in der Niere [Collip (235)], zumindest Nekrosen in der Herzmuskulatur [Hueper (733)] gefunden.

Eine Hypercalcämie kann nach Überdosierung des Hormons nicht nur bei normalen, sondern auch bei parathyreopriven, vorher also hypocalcämischen Tieren auftreten, in letzterem Falle naturgemäß erst nach Überschreitung des Normalbezirkes. Die Hypercalcämie spielt bei der Überdosierung des Epithelkörperchenhormons die gleiche Rolle wie die Hypoglykämie bei der des Insulins. Eine fortlaufende Kontrolle des Serumkalkspiegels oder die biologische Standardisierung einer Epithelkörperchenhormonlösung in bezug auf ihre serumkalk erhöhende Wirkung dürfte uns bei der Verwendung des Mittels vor dem Eintritt schwerer Vergiftungserscheinungen ebenso schützen, wie die Verfolgung des Zuckerspiegels und der bekannte Titerwert des verwandten Präparates im Beispiel des Insulins. Das „Parathormone“ wird nach dem Vorschlage von Collip - Clark (229) nach Kalkeinheiten dosiert, und zwar ist eine Kalkeinheit der hundertste Teil der Dosis, die bei einem Hunde von 20 kg Gewicht injiziert, nach 15 Stunden den Kalkspiegel des Serums um 5 mg ‰ erhöht. Durch Bicarbonat d. h. durch alkalische Valenzen kann die Hormonwirkung auf den Serumkalk, insonderheit auch der „hypercalcämische Symptomenkomplex“ verhindert werden [Collip (227), Stewart - Percival (1377)]: Wiederum ein, wenn auch indirekter Hinweis auf den Antagonismus: Tetanie-Acidose. Tatsächlich fanden Taylor (1407) an Tieren, sowie Brehme - Verfasser (172) an gesunden Säuglingen unter dem Einfluß des Colliphormons eine stark gesteigerte Säureausscheidung im Urin, die letzteren Autoren, sowie Hastings - Sendroy (587) häufig auch eine inkompenzierte Acidose im Blut. Die von Greenwald - Groß beobachtete Erhöhung der Kalk- und Phosphat-ausscheidung im Anschluß an Parathyreoidhormoninjektionen (503) stimmt mit diesen Befunden ebenfalls gut überein, gehen doch bekanntlich acidotische Zustände — wie bereits erwähnt — stets mit Kalk- und Phosphatverlusten einher [s. auch Brehme - György (172), Hunter - Aub (760)].

Außer der Serumkalk erhöhung, der acidotischen Umstimmung des Stoffwechsels bewirkt das Colliphormon auch eine allerdings oft nicht sehr ausgeprägte Abnahme des Serumphosphatgehaltes: Hiermit werden aber die 3 wichtigsten Bedingungen der parathyreopriven Tetanie eliminiert.

Den gleichen Effekt wie bei Hunden ruft das Epithelkörperchenhormon auch bei Kindern, Erwachsenen — sowohl unter normalen Bedingungen, wie bei Tetanie — hervor. Die Wirkung des Hormons ist jedoch beim Menschen keine so zuverlässige und konstante, wie beim Hunde. Das gleiche Präparat, das bei einer Person eine starke Serumkalkverminderung erzeugt, kann bei einem anderen Individuum völlig versagen [Brehme-Verfasser (172), Hunter-Aub (760), Hoag und Mitarbeiter (689), Shohl-Wakeman-Shorr (1336), Gibson (454)]. Bei Pflanzenfressern, wie Meerschweinchen, Kaninchen kommt der Hormoneffekt nur schwer, der „Überdosierungskomplex“ überhaupt nicht zustande [Taylor (1407)].

Nach Blum soll das Epithelkörperchenhormon auch im Blut in aktiver Form kreisen (134–137). Den Beweis für diese Annahme erblickt er in der günstigen antitetanigenen Wirkung einer Blut-, Milchdiät bei parathyreopriven Tieren und — nach vereinzelt Angaben [Fünfgeld (423a), Graf (484)] — auch bei tetanischen Erwachsenen. Mißerfolge [Beumer-Falkenheim (110, 111), Greenwald (506)] führt er auf ungenügende Dosierung zurück. Allein selbst wenn wir den antitetanigenen Effekt hoher Blutdosen als gegeben erachten würden, auch dann kann die Gegenwart von Epithelkörperchenhormon im Blut nicht als erwiesen gelten. Man muß vielmehr mit der Möglichkeit rechnen, daß das Blut als ein in sehr hohen verabreichten Mengen durchaus unphysiologischer Nahrungsbestandteil den intermediären Stoffwechsel auf unspezifische Weise antitetanigen umzustimmen in der Lage ist. Als einen Mangel empfinden wir auch, daß mit dem Blut tetanischer Tiere das nach der Blumschen Theorie unwirksam sein müßte, genügend gesicherte Untersuchungen bisher nicht ausgeführt wurden. Für die Praxis können wir die Blumsche Kost mangels exakter Unterlagen und in Anbetracht ihrer leichten Entbehrlichkeit nicht empfehlen.

In früheren Zeiten schrieb man den Epithelkörperchen eine entgiftende Wirkung zu, die in der Neutralisation gewisser, auch im normalen Stoffwechsel stets gebildeten, toxischen Substanzen bestehen sollte. Als solche Verbindungen wurden auf Grund chemisch-analytischer Untersuchungen das Guanidin, und Guanidinderivate genannt [Noël-Paton (1106), Findlay-Sharp (360), Sharp (1314), Jacobson (775), Nothmann-Kühnau (1068), Ellis (328)], die sowohl bei der parathyreopriven wie bei der idiopathischen Tetanie vermehrt sein sollen. Man stellte diese beiden Tetanieformen mit der experimentellen Guanidinvergiftung gleich [vgl. auch Biedl (116)]. Gegen diese Schlußfolgerung lassen sich jedoch zahlreiche Einwände erheben. So soll nach Greenwald (500) die bisher in den betreffenden Untersuchungen befolgte Methodik der chemischen Guanidinanalyse nicht als einwandfrei zu betrachten sein. Eine Reihe von Autoren fanden bei der parathyreopriven Tetanie tatsächlich auch keine Vermehrung der Guanidinkörper [Greenwald (500, 504), Raida-Liegmann (1161), Noether (1061), Major-Orr-Weber (971)]. Auch in bezug auf die übrigen chemischen Befunde und die symptomatologische Therapie fehlt die völlige Übereinstimmung zwischen der Guanidintoxikose und der parathyreopriven, sowie der idiopathischen Tetanie. So ist die Hypocalcämie bei der Guanidinvergiftung in der Regel nicht nachweisbar oder nur eben angedeutet; auch im Gewebchemismus fand Behrendt (81) prinzipielle Unterschiede zwischen guanidinvergifteten und parathyreodektomierten Tieren. Während weiterhin auch der schwerste manifeste Zustand bei der parathyreopriven und der idiopathischen Tetanie mit Hilfe symptomatisch-therapeutischer Maßnahmen (wie Kalk, Salmiak, Narkotica usw.) bei zweckentsprechender Verwendung stets in das gefahrlose latente Stadium übergeführt werden kann, bleibt die Wirkung der gleichen Mittel im Falle einer schweren akuten Guanidinvergiftung nur auf die Bekämpfung der tetanischen Übererregbarkeit beschränkt und läßt eine Reihe weiterer Begleitsymptome unbeeinflusst [Noël-Paton (1106–1107), Verfasser-Vollmer (526), Herxheimer (611), Kühnau-Nothmann (869)]. Mit der Ca-Ionenverminderung allein scheint demnach die akute Guanidinvergiftung — im Gegensatz zu den echt tetanischen Manifestationen — nicht restlos zu erklären sein [Verfasser (1372)].

Daß bei Tieren, die infolge Entfernung der Epithelkörperchen latent tetanisch geworden sind, geringe, schon unterschwellige Guanidingaben schwere tetanische Erscheinungen bedingen, dürfte noch keineswegs — wie das von mancher Seite angenommen wurde [Noël-

Paton (1106, 1107), Herxheimer (613, 614), Dragstedt-Phillips-Sudan (284), Dragstedt-Sudan (286)] — als Beweis für die neutralisierende Wirkung der Epithelkörperchen, die nach der inkompletten Parathyreodectomie nicht mehr voll in Erscheinung treten kann, gelten. Es dürfte sich dabei eher nur um eine Summation von verschiedenen Reizen handeln; das Guanidin würde dann nur die Aktivierung einer latenten Tetanie veranlassen, ähnlich anderen schon besprochenen Maßnahmen.

Würde die Funktion der Epithelkörperchen in der Neutralisation eines Tetaniegiftes, im besonderen der Guanidine oder seiner Derivate bestehen, so müßte sich bei einer experimentellen Guanidintoxikose das Epithelkörperchenhormon als das natürliche Antidotum therapeutisch wirksam erweisen. Nachdem nun aber Collip-Clark (229), Herxheimer (613), Süßmann (1390) — im Gegensatz zu Nothmann-Kühnau (869) — in einschlägigen Versuchen an guanidinvergifteten Tieren wohl die tetanischen Erscheinungen, nicht aber den letalen Ausgang bekämpfen konnten, ist die Unhaltbarkeit der These von der entgiftenden Wirkung der Epithelkörperchen, wenigstens bezüglich der Guanidine endgültig bewiesen. Die Möglichkeit einer Überdosierung mit charakteristischen Symptomen nach hohen Epithelkörperchenhormongaben zeugt ebenfalls eindeutig gegen die reine Neutralisationstheorie.

Am wahrscheinlichsten erscheint uns heute die Annahme, daß das Epithelkörperchenhormon seinen Angriffspunkt im Knochen selbst hat, und durch Störung des Gleichgewichtes zwischen den Knochensalzen und den entsprechenden Serummineralien die Regulierung des Serumkalkspiegels zu besorgen hat. Beim hypercalcämischen Symptomenkomplex wird der Kalk aus den Knochen ausgelaugt, der Knochen verarmt an Mineralien, wird porotisch, bei entsprechender Verschlechterung der Kalk- und Phosphorbilanz [Greenwald-Groß (503), Stewart-Percival (1377), Brehme-Verfasser (172), Hunter-Aub (760)].

Die weitgehende Übereinstimmung in den blutchemischen Daten bei der parathyreoopriven und der infantilen Tetanie, ergänzt durch die, obgleich inkonstanten, therapeutischen Erfolge mit Epithelkörperchenhormon wiederum bei beiden Tetanieformen, könnte man zunächst als eine indirekte Stütze der Epithelkörperchentheorie der infantilen Tetanie auffassen. Eine zwingende Forderung möchten wir jedoch in diesen Analogien nicht erblicken. Wir müssen vielmehr selber den Einwand bringen, daß die gleichen blutchemischen Veränderungen, die das Colli-phormon bei der parathyreoopriven und der infantilen Tetanie hervorruft, auch bei nichttetanischen Kindern, d. h. bei sicher normaler Epithelkörperchenfunktion beobachtet werden können. Dementsprechend deutet auch die Rückkehr des Blutchemismus zur Norm bei der infantilen Tetanie nicht unbedingt auf eine vorhergehende Funktionsstörung der Epithelkörperchen hin. Eine Entscheidung in der Frage nach der pathogenetischen Bedeutung der Epithelkörperchen für die infantile Tetanie läßt sich somit auf diese Weise nicht erbringen. Eine Reihe neuerer Forschungen über Unterschiede in den therapeutischen Bekämpfungsmöglichkeiten der parathyreoopriven Tetanie einerseits und der gewöhnlichen Säuglingstetanie andererseits scheint sogar dieser völligen Analogisierung beider Tetanieformen durchaus zu widersprechen. Während nämlich die idiopathische Tetanie der Säuglinge und der Erwachsenen durch antirachitische Maßnahmen regelmäßig in kurzer Zeit kausal und endgültig behoben werden kann, gelang es Swingle-Rhingold (1397), Pincus-Peterson-Kramer (1128), Jones (794), Heß-Sherman (656), Greenwald-

Groß (307), Urechia - Popoviciu (1450), Brougher (175, 176), Heß-Weinstock - Rivkin (672a) in ausgedehnten Versuchen an parathyreodectomierten Tieren, und Dennig (271) auch in einigen Fällen von menschlicher parathyreopriver Tetanie, nicht, mit Hilfe von Ultraviolettbestrahlung oder nach Zufuhr von Lebertran und von bestrahltem Ergosterin den Serumkalkgehalt zu erhöhen oder den klinischen Status weitgehend zu bessern. Die in manchen Fällen zutage tretende Milderung des klinischen Bildes [Swingle - Rhinhold (1397), Jones (794), Urechia - Popoviciu (1450), Jung (802a, 802b), Brougher (175, 176)] bewegte sich innerhalb enger Grenzen und ging stets ohne Erhebung des Serumkalkspiegels einher. Das Bestehenbleiben der Hypocalcämie trotz intensiver, antirachitischer Behandlung ist wohl der beste Beweis dafür, daß Epithelkörperchentetanie und idiopathische Tetanie in pathogenetischer Hinsicht nicht als vollkommen identisch betrachtet werden dürfen. Daß jedoch gewisse, heute noch nicht genau faßbare Beziehungen zwischen beiden Tetaniearten doch bestehen müssen, hierfür sprechen einige in neuerer Zeit erhobene oder zumindest erweiterte ältere Befunde. Diese deuten sogar nicht allein auf Zusammenhänge zwischen Epithelkörperchenfunktion und Tetanie, sondern auch auf solche zwischen Epithelkörperchen und rachitischer Grundstoffwechselstörung hin.

Hier sind in erster Linie die schon seit langem [Erdheim (339)] bekannten, seither, auch in der letzten Zeit, des öfteren bestätigten Befunde von vergrößerten Epithelkörperchen, von echten Epithelkörperchenhyperplasien bei spontaner menschlicher und tierischer und bei experimenteller Rachitis zu erwähnen [Pappenheimer - Minor (1015, 1086), Hartwich (583), Ritter (1188)]. Diese Veränderungen werden seit Erdheim allgemein als Kompensationserscheinungen aufgefaßt [s. Hammett (568)]. Mit dieser Annahme steht auch die durch mangelhaftes Kalkangebot [Luce (930)] oder durch Lichtmangel [Sorour (1352), Higgins - Sheard (680), Nonidez - Goodale (1062)] bei Tieren experimentell erzeugte Hyperplasie und die reziproke Schrumpfung Verkleinerung der Epithelkörperchen nach Bestrahlung, nach Lebertranzufuhr [Higgins - Sheard (680), Nonidez - Goodale (1062)] in auffallend guter Übereinstimmung. Die entgegengesetzt lautenden Angaben von Gates - Grant (437, 491) und Humphris (758), die nach Bestrahlung bei Kaninchen eine Vergrößerung der Epithelkörperchen beobachtet zu haben glaubten, verlieren in Anbetracht der sehr ausgedehnten und exakten eindeutigen Untersuchungen von Higgins - Sheard an Beweiskraft.

Eine gewisse Schwierigkeit bereitet die bei Rachitis auftretende Vergrößerung der Epithelkörperchen mit der rachitischen Hypophosphatämie in Verbindung setzen zu wollen, wissen wir doch, daß das als aktive Prinzip der Epithelkörperchen angesehene Colliphormon den Phosphat Spiegel nicht zu heben vermag. Eine kompensatorische Hyperplasie würde demnach bei einer Hypophosphatämie ihren Zweck kaum erfüllen können, wollte man nicht in den Epithelkörperchen eine zweite bisher unbekannte Substanz mit entsprechender Wirksamkeit annehmen.

Echte Adenome, Epithelkörperchentumoren bewirken ebenfalls Knochenveränderungen, hier aber besonderer Art, in der Regel eine Ostitis fibrosa. Gleichzeitig besteht eine Erhöhung des Serumkalkspiegels, ähnlich wie nach hohen Epithelkörperchenhormongaben [Serum-Ca bis 15—20 mg⁰/₁₀₀ — Barr-

Bulger - Dixon (64), Aub¹, Snapper (1347a); weitere zugehörige Fälle bei Mandl (973), Silberberg (1341), Kerl (816), Hartwich (583)]. Operative Entfernung der Tumoren beeinflußt günstig den Knochenprozeß, kann aber sekundär zu parathyreopriver Tetanie führen. Jedenfalls lehren auch diese seltenen Beobachtungen, daß zwischen Epithelkörperchenfunktion und Ossification enge Beziehungen obwalten.

Der erst in der letzten Zeit geglückte Nachweis, daß langdauernde Zufuhr von bestrahltem Ergosterin in hohen Dosen bei Tieren und beim Menschen — wie wir es noch ausführlich zu erörtern haben werden² — einen toxischen Symptomenkomplex hervorrufen kann, der sich in fast allen Einzelheiten (klinisch, blut- und stoffwechselchemisch) mit dem hypercalcämischen Vergiftungsbild nach hohen Colliphormondosen auffallend gut deckt, hat die Aufmerksamkeit erneut auf die mögliche Verknüpfung zwischen Epithelkörperchentätigkeit und Rachitis gelenkt. Diese Überdosierungserscheinungen treten nach exorbitant hohen Dosen erst nach einer mehr oder minder langen Latenzzeit, nicht wie beim Colliphormon sofort, in Erscheinung. Auch diese Tatsache kann zur Stützung der Annahme dienen, daß das bestrahlte Ergosterin nur auf dem Umwege über die angefachte Epithelkörperchentätigkeit seine Stoffwechselwirkung oder zumindest seinen toxischen Überdosierungseffekt entfaltet. Mit dieser Annahme würde auch die Unbeeinflussbarkeit der parathyreopriven Tetanie durch antirachitische Mittel, im besonderen durch bestrahltes Ergosterin dem Verständnis näher rücken: Bei fehlenden Epithelkörperchen fehlt der Angriffsort für das bestrahlte Ergosterin [Heß und seine Mitarbeiter (670, 672a), Verfasser (556)]. Allein auch gegen diese zunächst sehr plausibel erscheinende These sind schwerwiegende Einwände möglich. Am wichtigsten erscheinen mir in dieser Hinsicht folgende Unterschiede in der Wirkung des Epithelkörperchenhormons einerseits und des bestrahlten Ergosterins andererseits: 1. Kaninchen sind gegenüber bestrahltem Ergosterin sehr empfindlich [Pfannenstiel (1116, 1117), Kreitmair - Moll (862) u. a.], während bei der gleichen Tierart Überdosierungserscheinungen durch das Colliphormon überhaupt nicht zu erzielen sein sollen (Taylor, (1407)). 2. Zufuhr von Rachitisschutzstoff bewirkt bei Tieren, wie wir es gesehen haben, nicht nur keine Hyperplasie, Hypertrophie der Epithelkörperchen als Zeichen der vermehrten Aktivität, sondern eher eine Verkleinerung, Atrophie. 3. Bei Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin kommt es nicht selten auch zu einer Hyperphosphatämie, während eine solche nach Epithelkörperchenhormongaben — von der agonalen Serum-Phosphatsteigerung abgesehen — nicht beobachtet wird.

Zusammenfassend müssen wir die Beziehungen zwischen Epithelkörperchentätigkeit und der rachitischen Stoffwechselstörung trotz einer Reihe wertvoller Hinweise als heute noch nicht genügend geklärt ansehen, und die Lösung dieses Problems der zukünftigen Forschung vorbehalten.

¹ Persönliche Mitteilung.

² Siehe S. 937 ff., dort auch Literatur.

Die Wechselbeziehungen zwischen Rachitis und Tetanie.

Sowohl die Rachitis wie die Tetanie zeichnen sich stoffwechselchemisch durch eine — im einzelnen reziproke — Störung der Blut-Ca- und P-Verteilung aus. Man könnte sogar die spontane menschliche Rachitis in Analogie zu den 2 Arten der experimentellen Rattenrachitis als die „P-arme“, die Tetanie dagegen als die „Ca-arme“ Form auffassen [Shipley - Park - Mc Collum - Simmonds (1327)], wenn nicht der mögliche und sogar sehr häufige Übergang von Rachitis in Tetanie beim Menschen eine scharfe, bei der experimentellen Rattenrachitis im Hinblick auf die Ätiologie zulässige Trennung dieser Zustände verbieten würde.

Wieso kommt denn aber diese Umstimmung des Stoffwechsels bei der menschlichen Spontanerkrankung von der Rachitis in die Tetanie zustande?

Hier geben uns die Betrachtungen Moros (1024, 1026) über die Ursache des Frühjahrsgipfels der Tetanie einen Hinweis. Moro führt die Häufung der Tetaniefälle im Spätwinter und Vorfrühling auf eine funktionelle Änderung im Organismus zurück, die auf verstärkter „Hormonwirkung“, auf einem erhöhten Erregbarkeitszustand des gesamten vegetativen Nervensystems beruht. Man könnte in diesem Zusammenhang von einer „hormonalen Frühjahrskrise“ sprechen [Freudenberg-Verfasser (406)].

Eine jahreszeitliche Periodizität ist nicht allein den Pflanzen, sondern allem Anschein nach auch den höheren tierischen Organismen eigen. Wir brauchen nur an die jahreszeitliche Schwankungen im Verlaufe des Wachstums zu erinnern. Aus den sehr instruktiven röntgenometrischen Untersuchungen Wimbergers (1535) müssen wir schließen, daß die Wachstumsimpulse wohl schon im Januar, spätestens im Februar-März zur Wirkung gelangen; das verstärkte Längenwachstum hält dann aber nur bis Juni an. In der zweiten Hälfte des Jahres vom Juli bis Dezember besteht eine Stoffwechselverlangsamung [Gustafson - Fr. Benedict (518)] mit relativ herabgesetzter Wachstumsintensität.

Der Parallelismus zwischen der Pflanzen- und Tierwelt ist zum mindesten in diesem Punkte ein vollkommener. Das „biologische Frühjahr“ [Moro (1026)] fällt nicht mit dem anatomischen zusammen. Das erstere beginnt schon am 23. Dezember, am Tage der kürzesten Sonnendauer, und endet am 23. Juni dem Tage der längsten Sonnenscheindauer, umfaßt somit 2 astronomische Jahreszeiten, den Winter und den Frühling. Das „biologische Spätjahr“, die Periode der relativen Ruhe, der Vorbereitung, setzt sich dagegen aus dem astronomischen Sommer und Herbst zusammen.

Die hormonale Frühjahrskrise kann bei einer rachitischen Stoffwechselstörung eine Umkehr, eine „eruptive Umstimmung“ des Gesamtstoffwechsels bedingen; an Stelle der „rachitischen“ Hypophosphatämie tritt die „tetanische“ Hypocalcämie und relative Phosphatstauung. Wir stellen uns vor, daß diese hormonalen Einflüsse mit den eben besprochenen, im Frühjahr schlagartig zur Wirkung gelangenden „Wachstumsimpulsen“ identisch sind oder mindestens in die gleiche Gruppe von hauptsächlich klimatisch bestimmten Reizen gehören.

Für die reale Existenz einer „hormonalen Frühjahrskrise“ zeugen auch stoffwechselchemische Veränderungen zu Beginn des Frühjahrs schon im normalen Organismus. So weist die Jahreskurve der Serumphosphate — nicht nur bei Säuglingen und Kindern [Heß - Lundagen (627), Verfasser - Brehme - Brahdy (548), Bruun (182), Williams (1527)], sondern auch bei Erwachsenen [Pucher (1154), Havard - Hoyle (591), vgl. auch Heinelt (597)], sowie die des titrierbaren Alkalis [Falkenheim - Kruse (347), Straub (1387)] und der

Blut-Milchsäurewerte [Verfasser - Brehme - Brahdý (548)] — einen krisenhaften Anstieg im Frühjahr auf, gleichsam als Zeichen des beschleunigten Stoffwechsels. Im Zusammenhang mit dem Tetanieproblem dürfte das Verhalten der Serumphosphate, dieses „anorganischen Wachstumshormons“ [Verfasser (528)] ein besonderes Interesse für sich beanspruchen.

Fassen wir die Rachitis und Tetanie als zwei verschiedene Phasen einer im Grunde identischen Stoffwechselstörung auf, und führen wir in dieses Schema den angesichts der besprochenen Daten auch experimentell gut fundierten Begriff der „hormonalen Frühjahrskrise“ ein, so wird uns auch die Tatsache verständlich, warum die als rachitogen bekannten ätiologischen Faktoren und Bedingungen auch die Entstehung der Tetanie indirekt begünstigen müssen. In dieser Hinsicht deckt sich demnach die Ätiologie der Rachitis mit der der Tetanie. Auch die Frage, warum die „hormonale Frühjahrskrise“ nur bei Rachitikern tetanigen wirkt, würde sich bei dieser Betrachtungsweise erübrigen: Denn nur hier ist die erforderliche Labilität der Blut-Ca und P-Verteilung gegeben. Man könnte sich bildlich so ausdrücken: Der Pendel der bei Rachitis stark gegen die eine Seite ausschlägt, kehrt bei Tetanie nicht in die Ruhelage zurück, sondern schlägt entsprechend stark in die entgegengesetzte Richtung aus. Hier liegt für die Entstehung der Tetanie die weitere Bedeutung der rachitischen Stoffwechselstörung.

In Ausnahmefällen begegnet man der Tetanie auch bei Kindern, die weder klinisch, noch röntgenologisch Zeichen einer rachitischen Ossificationsstörung erkennen lassen, so wenn die hormonale Frühjahrskrise bei bereits beginnender Rachitis noch vor der sichtbaren Ausbildung der rachitischen Knochenveränderungen zur Auswirkung gelangt. Erst später, sofern der tetanische Zustand und die damit verbundene Ca-Ionenverminderung länger anhalten, können dann die Symptome der rachitischen Ossificationsstörung, diesmal als Ausdruck eines echten intermediär entstandenen Kalkdefizits, zum Vorschein kommen. In anderen Fällen dagegen stellen sich Merkmale der Rachitis trotz der chronisch verlaufenden, oft sogar rezidivierenden Tetanie, auch späterhin nicht ein. So begegnet man z. B. bei Kindern mit Verdauungsinsuffizienz (Coeliakie) als Komplikation häufig der Tetanie. Daß sie nun trotzdem des öfteren rachitisfrei bleiben, hängt vermutlich mit ihrem schlechten Ernährungszustand zusammen: Die „Rachitisresistenz“ der Dystrophiker ist eine allgemein bekannte, auch von uns schon gewürdigte klinische Tatsache. Wir sprechen in diesen Fällen von einer „Rachitis sine rachitide“. Bei Erwachsenen dürften solche Vorkommnisse schon aus dem Grunde besonders häufig sein, da bei ihnen infolge des bereits abgeschlossenen Körperwachstums die Latenz der Ossificationsstörung eine viel längere ist, als im Kindesalter, und kann sich oft über mehrere Jahre erstrecken.

Mit den erwähnten Einschränkungen gilt die These vom gesetzmäßigen Zusammentreffen der Rachitis und der Tetanie ganz allgemein gesichert. Viel schwieriger ist dagegen die weitere Frage zu beantworten, warum die hormonale Frühjahrskrise nicht in jedem Falle von Rachitis tetanigen wirkt. Die Seltenheit der Tetanie als Komplikation bei den schwersten Graden von Rachitis [dies ist eine allgemein anerkannte Erfahrungstatsache, s. auch Aschenheim (39)] ließe sich noch am ehesten erklären: In diesen Fällen vermag auch die „hormonale Frühjahrskrise“ nicht die eruptive Umstimmung aus dem einen Extrem in das andere zu bewerkstelligen. In dieser Beziehung bieten die leichten Rachitisfälle die günstigsten Bedingungen. Sie liefern auch tatsächlich das Hauptkontingent der Tetaniker. Die Mehrzahl bleibt aber selbst in dieser Gruppe von der Tetanie verschont. Hierfür müssen andere Erklärungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden. Eine solche vermuten wir zunächst in den klimatischen Faktoren der

„hormonalen Frühjahrskrise“ selbst. Schon aus der geographischen Verbreitung der Tetanie scheint zu entnehmen zu sein, daß die Qualität und Quantität dieser klimatischen Bedingungen in der Auslösung der Tetanie eine erhebliche Rolle spielen müssen. So weisen gewisse scharf umschriebene Bezirke, Städte eine auffallend hohe Tetanienormbidität auf, während in anderen Gegenden mit der gleichen Rachitisfrequenz Tetanie nur selten beobachtet wird.

Welcher Art jedoch die klimatischen Einflüsse sind, und welche von den zahlreichen Komponenten, die das Klima zusammensetzen, nicht allein bezüglich der Auslösung der Tetanie, sondern auch für ihre geographische Verbreitung den Ausschlag geben, diese Fragen sind vorläufig kaum zu beantworten. Moro (1026) denkt an das Zusammenwirken jener Komponenten, die dem wohlbekannten klimatischen Charakter des „Vorfrühlings und der ersten warmen Frühlingstage seine Eigenart verleihen“. In der Tat tritt Tetanie gehäuft in solchen, meist, aber keineswegs gesetzmäßig warmen, sonnenreichen Frühlingstagen auf, die gleichzeitig mit einer Luftdruckerniedrigung einhergehen und somit einen Föhncharakter aufweisen. Wichtig, besonders betreffs der geographischen Bedingtheit der Tetanie erachten wir das plötzliche schlagartige Auftreten solcher Wetterumschläge aus kalten frostigen Wintertagen in den warmen, schwülen „Vorfrühling“. Der im Frühjahr eintretenden Verlängerung der Sonnenscheindauer kommt dabei sicherlich keine übergeordnete Bedeutung zu, denn erstens ist die Sonne keine obligate Komponente des „Tetaniewetters“ und zweitens können auch Kinder, die früher nicht an die Sonne gebracht und stets in geschlossenen Zimmern gehalten worden sind, an manifester Tetanie erkranken. Andererseits können aber auch die kurzwelligen Strahlen der natürlichen (wie auch der „künstlichen“ Höhen-) Sonne eine Aktivierung der Tetanie herbeiführen [Huldschinsky (741), Falkenheim-Verfasser (345), R. Stern (1373), Karger (807)]; im Gesamtkomplex der klimatischen Komponenten dürfte ihnen somit die Rolle eines „unterstützenden“ ätiologischen Faktors zukommen. Die gleiche Einschränkung besteht wohl auch für die Erhöhung der Außentemperatur, denn in geschlossenen und gleichmäßig temperierten Räumen, zumal bei den stets warm eingehüllten Säuglingen, kann diese Komponente kaum zur Wirkung gelangen. Ob nun dagegen die Erniedrigung des Barometerdruckes an der Entstehung des Tetaniewetters regelmäßig teilnimmt, gilt heute mangels ausreichenden zugehörigen Materials noch keineswegs als gesichert.

Es ist durchaus möglich, daß außer den erwähnten noch andere bis jetzt noch wenig erforschte und schwer registrierbare klimatische Faktoren am Zustandekommen der hormonalen Frühjahrskrise mitbeteiligt seien. So müßten auch die Luftpolarität und das natürliche elektrische Feld der Erde — besonders im Hinblick auf gewisse jahreszeitliche Schwankungen — ebenfalls berücksichtigt werden, obgleich man sich über die Art ihrer physiologischen Wirkung einstweilen noch keine Vorstellung machen kann. Tatsächlich weist eine ganze Reihe von Konstanten der Luftpolarität regelmäßige Jahresschwankungen auf, die mit der entsprechenden Morbiditätskurve der Tetanie auffallend konform verlaufen [s. Verfasser (550)].

Ein schlagartig einsetzender Wetterumschlag mit dem Charakter des „Tetaniewetters“ ist nicht allein auf die ersten Frühjahrsmonate (Januar bis April) beschränkt, schon im letzten Jahresviertel (Oktober-Dezember) pflegen solche Vorfrühlingstage den Winter des öfteren zu unterbrechen. Da nun aber

gleichzeitig bei einer Reihe von Kindern die rachitische Stoffwechselstörung schon voll ausgeprägt sein kann, so sind damit wohl sämtliche Bedingungen der tetanischen Reaktionen gegeben. In der Tat gehört die Tetanie in diesen Spätjahrmonaten keineswegs zu den Seltenheiten. In welchen Monat des Jahres dann der „Frühlingsgipfel“ der Tetanie fällt, hängt demzufolge von den entsprechenden von Jahr zu Jahr wechselnden klimatischen Bedingungen ab (Abb. 7).

In den späteren Frühjahrsmonaten (April bis Juni) erfährt die tetanigene Wirkung der klimatischen Faktoren eine starke Abschwächung, denn die Zunahme der Sonnenscheindauer und noch mehr die Vermehrung der ultravioletten Strahlen im Sonnenspektrum erhöht infolge endogener Bildung oder exogener Zufuhr (von bestrahlten Nährstoffen) den D-Vitamingehalt des Organismus, und vermag somit die erste, jeder weiteren übergeordneten Bedingung der rachitisch-tetanischen Stoffwechselstörung: das gestörte Gleichgewicht $Ca:P$ im intermediären Stoffwechsel und im Blut herzustellen. Nur wenn der tetanigene Reiz relativ stärker ist als die diesem entgegengesetzte Wirkung des gleichzeitig entstandenen (oder zugeführten) Rachitisschutzstoffes, dann wird eine Manifestierung der Tetanie immer noch möglich. Der Endeffekt hängt demnach in diesem Falle vom relativen Verhältnis dieser beiden Komponenten zu einander ab.

All die erwähnten klimatischen Faktoren haben in ihrer physiologischen Wirkung gemeinsam, daß sie den Stoffwechsel in alkalotischer Richtung verschieben und (oder) den Phosphatstoffwechsel im Sinne einer endogenen Stauung beeinflussen. Diesen Stoffwechselveränderungen kommt jedoch nicht nur eine tetanigene, sondern auch eine antirachitische Wirkung zu, sie müßten dementsprechend mit Heilungsvorgängen an den rachitisch veränderten Knochen einhergehen. Diese Forderung trifft tatsächlich in vielen Fällen von Tetanie zu [Gerstenberger (449, 450), Ullrich (1441)], aber keineswegs generell [Verfasser (528)], denn die gleichzeitig in Erscheinung tretende Hypocalcämie wirkt als innerer Kalkmangel und verhindert die Einlagerung von Kalk in die Knochen: die Rachitis bleibt florid. Eine absolute Phosphatstauung, die bei Säuglingstetanie nur sehr selten beobachtet wird, vermag bei einer gleichzeitig alkalotischen Stoffwechselrichtung einen so starken ossificationsfördernden Effekt auszuüben [Freudenberg-Verfasser (408), Ullrich (1441)], daß hier auch die Hypocalcämie noch kompensiert werden kann. Das Fehlen rachitischer Veränderungen bei der parathyreopriven Tetanie und bei der idiopathischen Tetanie der Erwachsenen, auch in seltenen Fällen von Säuglingstetanie rückt so dem Verständnis näher.

Außer dem Klima kann die Auslösung der Tetanie auch durch andere „tetanigene Faktoren“ bedingt sein. Wirken mehrere Reize gleichzeitig auf den Organismus ein, so erfolgt eine gegenseitige Unterstützung und Summation. In dieser Hinsicht ist das Fieber besonders hervorzuheben. In Fällen, in denen der vom „Tetaniewetter“ ausgehende Reiz unter dem erforderlichen Schwellenwert geblieben ist, kann dann die Tetanie im Anschluß an eine hinzutretende Temperaturerhöhung, einen fieberhaften Infekt, doch noch manifest werden. Auch mit Hilfe dieses Mechanismus findet demnach eine gewisse Auslese

statt, denn solchen Summationsreizen wird wohl nie die Gesamtheit, sondern nur ein gewisser Bruchteil der Rachitiker im Verlaufe der Krankheit ausgesetzt sein können.

Einen weiteren besonders wichtigen unterstützenden tetanigenen Faktor haben wir in der „künstlichen Ernährung“ zu erblicken. Ihre Rolle beschränkt sich nicht allein auf die Auslösung der manifesten Tetanie — mit Hilfe der von der Verdauungsalkalose, von der alkalischen Faecesreaktion, vom relativen Phosphatreichtum der Kuhmilch ausgehenden tetanigenen Reize — und auf die Begünstigung der rachitischen Stoffwechselstörung, vielmehr dürfte die Kuhmilch auch schon an der Ausbildung der für die Tetanie charakteristischen Ionenkonstellation beteiligt sein. Denn wenn auch die Gleichgewichtsstörung zwischen dem Blutkalk- und Phosphatgehalt bei der Rachitis und auch der Tetanie vornehmlich auf das Versagen der inneren Regulationsmechanismen beruhen mag, so können sich die Zusammensetzung der Nahrung und möglicherweise gewisse mit der Verdauung zusammenhängende Vorgänge in der Genese dieser Krankheitszustände als unterstützende Faktoren doch noch Geltung verschaffen. Bei der Rachitis ist dies viel weniger der Fall als bei

der Tetanie. Gehen wir nämlich vom Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ aus, so weist dieser — wie bereits erwähnt — in der Kuhmilch einen viel niedrigeren Wert (0,79) auf, als in der Frauenmilch (1,31); d. h. in der Kuhmilch besteht ein relativer Phosphatüberschuß. Phosphate erniedrigen aber den Serumkalk, verstärken somit die Hypocalcämie, besonders leicht bei einer durch die Rachitis bereits gestörten Blut-Ca- und P-Verteilung. Dementsprechend wird die Kuhmilch bei der Tetanie die Entstehung der Hypocalcämie erleichtern. Es liegt uns jedoch völlig fern, dieser exogenen ätiologischen Komponente bei der Tetanie einen Vorrang zuschreiben zu wollen. Ebenso wie die Rachitis ist auch die Tetanie in erster Linie als eine intermediäre endogen bedingte Stoffwechselstörung aufzufassen.

Es ist sogar fraglich, ob die erwähnten klimatischen Faktoren oder die künstliche Ernährung eine unkomplizierte, d. h. tetaniefreie Rachitis direkt, ohne Zuhilfenahme besonderer, bisher unbekannter endogener Momente in das latent-tetanische Stadium überführen können, mit anderen Worten, ob sich ihre Wirkung — wie es den Anschein hat — nicht allein auf die Aktivierung einer bereits latent vorhandenen Tetanie beschränkt. Diese für die Pathogenese der Tetanie wichtige Frage muß heute noch als unentschieden bezeichnet werden. Daß jedoch solche Übergänge aus einer im engeren Sinne rachitischen („P-armen“) in die tetanische („Ca-arme“) Phase tatsächlich vorkommen, kann heute im Hinblick auf die zahlreichen einschlägigen klinischen Beobachtungen [Freudenberg-Verfasser (414)], und angesichts der gar nicht so seltenen Kombination einer „rachitischen“ Hypophosphatämie mit einer „tetanischen“ Hypocalcämie nicht mehr angezweifelt werden.

Die Entstehungsbedingungen der Rachitis und Tetanie lassen sich nach dem Gesagten in das folgende vereinfachte Schema [Verfasser (550)] zusammenfassen, wobei es noch zu beachten bleibt, daß zur Ausbildung der Tetanie nicht unbedingt sämtliche Zwischenstadien durchlaufen werden müssen.

D-Vitaminmangel (Dome- stikation)	→ Rachitis I	→ Hypophosphatämie, nor- maler Kalkspiegel.
↓	↓	
Dito + besondere endo- krine Konstellation (?), klimatische Faktoren, „künstliche“ oder kalk- arme Ernährung.	→ Rachitis II	→ Hypophosphatämie, leicht gesenkter Kalkspiegel.
↓	↓	
Dito + stärker wirksame klimatische Faktoren.	→ Latente Tetanie	→ Allmähliche Hebung des Phosphatspiegels, wei- tere Senkung des Kalk- gehaltes.
↓	↓	
Dito + hormonale Früh- jahrskrise, Fieber, steiler Gewichtsanstieg.	→ Manifeste Tetanie	} Normaler oder erhöhter Phosphatgehalt, starke Hypocalcämie.
↓	↓	
Dito + alkalotisch wirk- kende allgemeine oder lokalisierte (z. B. beim Trousseau-Phäno- men) Reize.	→ Tetanische Krampf- äußerungen	

Sowohl die Hypocalcämie wie auch die Hypophosphatämie werden, sobald schon vorhanden, unter dem Einfluß besonderer intermediärer Vorgänge von der Art eines „Circulus vitiosus“, dessen Erörterung im einzelnen hier viel zu weit führen würde, allmählich an Intensität zunehmen müssen, oder zumindest bestehen bleiben. So erklärt sich auch die Tatsache, daß der Übergang von der unkomplizierten Rachitis in die Tetanie (ebenso oder vielleicht noch mehr auch in umgekehrter Richtung) mit Schwierigkeiten verbunden ist, und des Hinzutretens besonderer Impulse („hormonale Frühjahrskrise“ usw.) bedarf. Bei der latenten Tetanie mit erniedrigtem Serumkalk- und Phosphatspiegel besteht sogar ein zweifacher „Circulus vitiosus“. Der weitere Verlauf hängt dann in erster Linie von der Resultante einerseits der rein rachitogenen, andererseits der tetanigenen Reizfaktoren ab, die im gegebenen Falle zur Auswirkung gelangt sind.

Besondere Formen der Rachitis und der Tetanie.

Als die übergeordnete Bedingung der experimentellen Rattenrachitis haben wir die alimentär bedingte Störung der Blut-Ca- und P-Verteilung kennen gelernt, die durch Zufuhr von Rachitisschutzstoff oder durch Nivellierung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ in der Nahrung behoben werden kann. Bei der menschlichen Spontanrachitis sind die Verhältnisse verwickelter. Die auch hier im Blutchemismus nachweisbare Abweichung von der Norm läßt sich wohl durch Vitamin-D-Angebot bekämpfen, allein der Versuch, diese Salzstoffwechselstörung auf exogene Momente zurückzuführen oder sie — in Analogie zur experimentellen Rattenrachitis — durch Salzzufuhr (Phosphat oder Kalk) nachhaltig zu beeinflussen, mißlang bisher. Neuerdings mehrten sich sogar die Stimmen, die für die menschliche Spontanrachitis die übergeordnete pathogenetische Bedeutung des gestörten Ca- und P-Gleichgewichtes in Abrede stellen und dieses Symptom mehr als ein sekundäres ansehen wollen. Das primäre

pathogenetische Moment wird nach dieser Anschauung — wie bereits dargetan — direkt in das Knochensystem verlegt. Eine Entscheidung in diesem Fragekomplex konnte bisher, wie wir es gesehen haben, nicht gefällt werden. Nichtsdestoweniger besitzen wir im Beispiel einer besonderen, von der üblichen Rachitis verschiedenen Rachitisform, in der sog. renalen Rachitis, den besten Beweis dafür, daß die gestörte Blut-Ca- und P-Verteilung als primärer ätiologischer Faktor auch beim Menschen gegebenenfalls eine gewichtige Rolle zu spielen in der Lage ist. Die Kenntnis der renalen Rachitis dürfte somit für die Pathogenese der rachitischen Osteopathien überhaupt von Interesse sein.

Die Zahl der einschlägigen Beobachtungen ist nicht sehr groß, sie dürfte heute noch kaum 100 übersteigen. Auffallenderweise begegnen wir solchen Veröffentlichungen fast ausschließlich in der ausländischen pädiatrischen Literatur [Parsons (1094, 1906), Miller (1013), Miller-Parsons (1014), Barber (59—61), Paterson (1100—1102), Shipley - Park - Mc Collum - Simmonds (1327), Sutherland (1395), M. Fletcher (376), Fairbank (344), Page (1082), Ogilvie (1073), Porter (1141), Roth (1226), Hutinel (764—766), Jacob-Durant (774), Hunt (759), Apert (34), Lathrop (890)], in der deutschen Literatur haben sich bisher nur 2 Arbeiten mit dem Problem befaßt [Verfasser (553, 554), Duken (296)].

Die Berichte schildern die Klinik und Symptomatologie der Krankheit als eine eintönige. Nach stets schleichendem Beginn sind häufig die Wachstumshemmung oder aber das plötzliche Auftreten und die rasche Verschlimmerung von rachitischen Knochenveränderungen, so *Genua valga*, die ersten auffallenden äußeren Merkmale einer bisher nicht erkannten Erkrankung. Der Ausbildung der äußerlich sichtbaren rachitischen Knochendeformitäten geht die übergeordnete Nierenstörung längere Zeit, meist mehrere Jahre voraus. In dieser ersten, meist nicht erkannten Phase der Krankheit, klagen die Kinder häufig über starkes Durstgefühl, häufigen Harndrang: Symptome, die uns die häufige Fehldiagnose eines Diabetes insipidus verständlich machen. Dies um so mehr, weil der Urinbefund in der Regel ein sehr wenig ausgeprägter ist. Die Albuminurie ist geringgradig, kann zeitweise sogar völlig fehlen; Zylinder werden ebenfalls oft vermißt, oder finden sich höchstens in sehr geringer Anzahl. Das häufige, nach Barber sogar für die Mehrzahl der Fälle (auch in den eigenen Beobachtungen) charakteristische Fehlen von kardiovaskulären Symptomen (erhöhter Blutdruck, Herzhypertrophie, rigide Arterien), die bei Erwachsenen die essentielle Schrumpfnierre regelmäßig begleiten, erhöht nur die Schwierigkeit einer richtigen Diagnose. Hier ermöglicht allein eine Nierenfunktionsprüfung, verbunden mit Bestimmung des Serumreststickstoffgehaltes die nötige Entscheidung, auch die differential-diagnostisch oft nicht leichte Abtrennung gegen einen Diabetes insipidus. Es besteht eine mehr oder minder ausgeprägte Hypostenurie, mit sehr schlechter Konzentrationsfähigkeit, stark verzögerter Indigocarmin-, Harnstoffausscheidung und erhöhtem Reststickstoffgehalt im Blutserum. Kopfschmerz, Erbrechen, Augensymptome, Schläfrigkeit usw. deuten auf eine drohende Urämie hin, an der nach den Literaturangaben die Kranken mit geringen Ausnahmen schließlich auch enden.

Ebenso wie die Klinik der Krankheit, weist auch der Autopsiebefund bei den zur Sektion gelangten und in der Literatur ausführlich erörterten, zahlreichen Fällen eine nur sehr geringe Abwechslung auf. Der Nierenstörung liegt stets eine progressive Fibrosis mit cystischer Degeneration der Tubuli, meist „mit geringerer Tendenz sekundärer systematischer Gefäßveränderungen als bei anderen bekannten Formen einer interstitiellen Nephritis“ [Barber (60)] zugrunde. Die Nieren sind in der Regel außerordentlich klein. Die Genese dieser Nierenveränderung ist unklar. Ein Teil der Autoren faßt sie als eine Art von Mißbildung, als echte Aplasie, und die Fibrosis als Folgezustand auf. In manchen Fällen läßt sich die interstitielle Nephritis mit sekundären Schrumpfungen einwandfrei auf eine aufsteigende Infektion der Harnwege zurückführen (so in einem Falle unserer Beobachtung). Die Ossificationsstörung wird als eine echt-rachitische oder zumindest der rachitischen außerordentlich ähnliche bezeichnet [Parsons (1096), Shipley - Park-

Mc Collum - Simmonds (1327)]. Die Annahme einer Pseudorachitis ist demnach vom anatomisch-histologischen Standpunkte aus nicht gerechtfertigt.

Fragen wir nach der Ursache der Ossificationsstörung bei der renalen Rachitis, so liegt es am nächsten, in Übereinstimmung mit sämtlichen Autoren (allein Duken ausgenommen), den veränderten Blutchemismus zur Erklärung heranzuziehen. In jedem Falle von renaler Rachitis besteht eine Verschiebung der Blut-Ca- und P-Verteilung, und zwar in der Regel eine sehr starke absolute Phosphatstauung, ähnlich wie dies bei fast jeder chronischen Nephritis infolge der Behinderung der Phosphatausscheidung durch die kranken Nieren, aufzutreten pflegt, sowie eine sekundäre Hypocalcämie und eine konstante, meist sogar wahre Acidose. Im Gegensatz zur experimentellen Rattenrachitis kommt hier diese Störung im Blutchemismus endogen, und zwar nephrogen zustande.

Mit dem veränderten Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ im Blut und mit der begleitenden Acidose

sind nun aber die im vorhergehenden besprochenen Bedingungen einer rachitischen Knochenerkrankung voll erfüllt. Die Ausbildung der entsprechenden spezifischen Symptome stellt nur das Endergebnis dieser Forderung dar. Für die Richtigkeit dieser vorerst allein durch Überlegungen und Analogieschlüsse gestützten Folgerung spricht der Umstand, daß nach verschiedenen Beobachtungen [Parsons (1096), Verfasser (553)] eine, wenn auch nur unvollkommene Normalisierung des gestörten Ca- und P-Gleichgewichts im Blut, wie sie im Verlaufe der Nierenerkrankung oft auch spontan eintreten pflegt, stets mit Heilungsvorgängen an den Knochen einhergeht. Für die besondere Stellung der renalen Rachitis zeugt weiterhin ihre fast regelmäßige Unbeeinflussbarkeit durch spezifische antirachitische Mittel und der chemische Blutstatus, der noch am ehesten an Tetanie erinnert. Die starke, in der Regel inkompensierte Begleitacidose bedeutet jedoch eine entscheidende Abweichung, die gleichzeitig auch das Auftreten tetanischer Symptome verhindert. Die in einigen seltenen Fällen nachweisbare günstige Wirkung antirachitischer Mittel bei der renalen Rachitis [Verfasser (553)] muß wohl als ein rein symptomatischer Effekt gedeutet werden.

Ob die bei der Verdauungsinsuffizienz (Coeliakie) gelegentlich auftretende Rachitis — wie dies Fanconi (350) vermutet — ebenfalls als eine besondere Rachitisart aufzufassen sei, erscheint uns wenig wahrscheinlich oder zumindest noch nicht genügend begründet. Fanconi stützt seine Ansicht allein auf die Tatsache, daß spezifisch-antirachitische Verfahren bei der die Coeliakie begleitenden Rachitis häufig versagen. Selbst wenn dies zutreffen würde, was nach Parsons (1097) und nach eigenen unveröffentlichten Beobachtungen generell sicher nicht behauptet werden darf, ist damit noch nicht gesagt, daß die rachitische Osteopathie bei der Coeliakie von der gewöhnlichen Spontanrachitis grundsätzlich zu trennen sei. Vielmehr könnte man sich vorstellen, daß bei der Coeliakie mit den chronischen Durchfällen die Kalkphosphatretention so stark gestört ist, daß der Rachitisschutzstoff mangels der notwendigen Knochensalze als Bausteine seine Wirkung nicht entfalten kann, obgleich die rachitische Störung letzten Endes der üblichen Spontanrachitis entspricht. Auch der Blutchemismus bei der Coeliakie weist keine Eigentümlichkeiten auf, die für den spezifischen Charakter der Osteopathie sprechen würden. In der Regel, aber (nach eigenen Erfahrungen) keineswegs — wies dies von Fanconi behauptet wird — aus-

nahmslos, herrscht bei der Coeliakie, oft auch ohne begleitende Rachitis („rachitis sine rachitide“) eine Hypophosphatämie, häufig auch eine Hypocalcämie, dann mit tetanischen Symptomen vor: mithin ähnliche Veränderungen wie bei der gewöhnlichen Spontanrachitis.

Über eine weitere eigentümliche Rachitisart berichtet neuerdings Boyd (164). Es handelt sich hier um Fälle mit schwerer florider Rachitis, sehr starker Hypophosphatämie und normalem Kalkspiegel, die durch Zufuhr von Vitamin-D oder durch Kalk, Phosphatangebot nicht geheilt werden können. Der Säurebasenhaushalt ist stets, wenn auch in wechselndem Maße im Sinne einer Acidose (!), eines relativen Basendefizits gestört. Bei einem Kinde bewirkten sogar $3 \times 1 \text{ g NaHCO}_3$ täglich eine deutliche Besserung. Die Besonderheit dieser Fälle besteht — außer ihrer therapeutischen Unbeeinflussbarkeit — darin, daß sie stets mit eigentümlichen endogenen Störungen vergesellschaftet sind, so in erster Linie mit einem atypischen Diabetes mellitus, mit Diabetes insipidus (wobei eine renale Komponente im Sinne der renalen Rachitis nicht in Betracht kommt). Einen vermutlich in die gleiche Gruppe gehörigen Fall haben vor kurzem Schier und Stern (1269) beschrieben, der sich außer der rachitischen Grundkrankheit, und der sehr starken Hypophosphatämie mit Acidose, durch einen atypischen Diabetes mellitus und durch sein refraktäres Verhalten auch den sonst zuverlässigsten spezifischen antirachitischen Verfahren gegenüber ausgezeichnet hat. Über die Pathogenese dieser „unheilbaren“, anscheinend äußerst seltenen Rachitisart besitzen wir noch keine verwertbaren Befunde.

Von mancher Seite wird versucht [s. Alwens (29)], auch die „Hungerosteopathien“ von der Rachitis-Osteomalaciegruppe abzutrennen und ihnen eine eigene Stellung einzuräumen. Allein die Beweisführung für diese Absonderung erscheint uns — wie wir bereits erörtert haben — nicht stichhaltig. Das Vorwiegen osteoporotischer Veränderungen bei der Hungerosteopathie können wir uns auch durch das Hineinspielen der Unterernährungskomponente, auch vom pathologisch-histologischen Standpunkte aus, zur Genüge erklären. Auch der von Loll (922, 923) als wichtiges Unterscheidungsmerkmal gebrachte Befund der relativ sehr starken Phosphatverarmung in den Knochen bei Hungerosteopathien kann als Beweis nicht anerkannt werden, da nach neueren Untersuchungen [Medes (994), Howland-Marriott-Kramer (731), Chick-Korenchevsky-Roscoe (218)] ähnlich verminderte P-Werte auch in den Knochen rachitischer Ratten und auch bei der kindlichen Spontanrachitis (731) nachgewiesen werden können. Ätiologisch-klinisch und bezüglich ihrer therapeutischen Beeinflussbarkeit stehen die Hungerosteopathie und die engere Gruppe der „rachitisch-malacischen“ Störungen miteinander sogar in bestem Einklang.

Nicht nur bei der Rachitis, auch bei der Tetanie erheischen vereinzelte Fälle eine besondere Betrachtung und müssen als von der großen Gruppe der gewöhnlichen „idiopathischen“ Tetanie verschieden angesehen werden. So müssen wir die postoperativen Tetanien, diese rein parathyreogene Tetanieart, die durch antirachitische Mittel nicht beeinflußt werden, nach dem heutigen Stand der Tetanielehre¹ als eine besondere Gruppe ansehen. Nicht ohne Berechtigung kann auch die sog. puerile Tetanie, die sich bei Kindern über das

¹ Siehe S. 896 ff.

eigentliche Rachitisalter, d. h. über das Kleinkindesalter hinaus über viele Jahre erstreckt, als eine ebenfalls rein parathyreogene Tetanie aufgefaßt werden: Denn auch in diesen Fällen versagen die spezifisch-antirachitischen Mittel mehr oder minder vollkommen, lassen zumindest den Serumkalkspiegel und die absolute (!) Phosphatstauung unbeeinflußt, bewirken höchstens — ebenso wie bei der experimentellen parathyreopriven Tetanie — eine leichte klinische Besserung [Brehme-Verfasser (172), Schlack (1275)]. Hier dürfte also eine endogene Schwäche [Fehlen, mangelhafte Ausbildung, sekundäre Zerstörung — vgl. auch die Beobachtung von Böttiger-Wernstedt (165), bei einem an Tetanie verstorbenen Säugling] der Epithelkörperchen vorliegen.

All diese besonderen Formen der Rachitis und der Tetanie sind jedoch nur Ausnahmen, die man neben der großen Anzahl der echten Rachitis- und Tetaniefälle vernachlässigen kann.

Zähne und Rachitis.

Als eine besondere Form nicht der Rachitis, sondern der rachitischen Manifestationen stellen Veränderungen an den Zähnen dar. Wie im ganzen Skeletsystem, so leidet bei Rachitis die Kalkeinlagerung auch in den Zähnen, was sich dann nach dem späteren Durchbruch der Zähne in Form von Hypoplasien äußert. Unter solchen Hypoplasien hat man früher nach außen sichtbare Veränderungen im Schmelzaufbau verstanden. Der häufigste Sitz dieser Schmelzhypoplasien, Schmelzdefekte ist an den Kauflächen oder in deren Nähe, meist in gürtelförmiger Anordnung. Nur in seltenen Fällen verschiebt sie sich gegen den Zahnhals zu. Die leichteste Form tritt durch diskontinuierliche, seichte, grubchenförmige Vertiefungen in Erscheinung, während die schwereren Fälle durch stärkere stufenförmige Einsenkungen, oft mit freiliegendem Dentin, gekennzeichnet sind. Neuere Untersuchungen, die wir in erster Linie Walkhoff (1480) und M. Mellanby (1001—1005) verdanken, haben die Aufmerksamkeit auf die inneren, nach außen unsichtbaren Hypoplasien gelenkt, die schon aus dem Grunde ein besonderes Interesse für sich beanspruchen dürften, da sie das Prädispositionsmoment für spätere cariöse Zahnveränderungen abgeben.

Die Gesamtheit der äußeren und inneren Hypoplasien, die Walkhoff unter dem Namen *Odontogenesis imperfecta* zusammenfaßt, äußert sich nach ihm „durch mangelhafte Verkalkung kleinerer oder größerer Gruppen von Schmelzprismen, in ihrer Längsachse durch stärkere Ausbildung bzw. geringere Verkalkung der Corticalisschicht der Schmelzprismen, durch Querstreifung der Prismen, schlechte Verkalkung derselben sowohl an der Dentingrenze, wie in den peripheren Schichten in mehr oder minder großen unregelmäßigen Bezirken, durch Streifen des Retzius von der geringsten Andeutung bis zur stärksten Ausbildung, durch schlechte Verkalkung der Schmelzelemente in den Fissuren der Molaren, und wenn auch seltener, durch äußere Hypoplasien des Schmelzes. Im Zahnbein trifft man sowohl auf einzelne Interglobularräume, wie auf durch diese gebildete Konturlinien, und zwar nicht nur in den Kronen, sondern auch in den Wurzeln, auf Gruppen von mangelhaft verkalkten Dentinkanälchen, ferner auf gewaltige Interglobularräume an der Dentinzementgrenze, selbst Durchsetzungen der ganzen Dentindicke eines fertigen Zahnes mit solchen, endlich auf irreguläres Dentin in sonst ganz normalen, gesund aussehenden Zähnen.“

Die Verkalkung der Zähne im zweiten Gebiß fällt zeitlich mit dem Auftreten der floriden Rachitis im Säuglingsalter zusammen (Abb. 12). Die

Entstehung der äußeren und inneren Hypoplasien muß man dementsprechend auch in das Säuglingsalter zurückverlegen.

Nach der früher allgemein herrschenden Anschauung, insbesondere auf Grund der Erdheim'schen (337), neuerdings durch Korenchevsky (849), Cohen (222) u. a. bestätigten Untersuchungen sollten diese Zahndefekte ausschließlich rachitisch-tetanischen Ursprungs sein. Dieser Ansicht wurde dann später von verschiedener Seite [s. bei Klotz (835), K. Kassowitz (812a)] mit guten Gründen entgegengetreten. Es wurde darauf abgehoben, allerdings nicht durch die neueren strengeren diagnostischen Kautelen erhärtet, daß man häufig Schmelzdefekten in verschiedenster Ausbildung bei Kindern begegnet, die weder Rachitis noch Tetanie durchgemacht haben. Nach K. Kassowitz (812a) sollte jede auch nur vorübergehende Stoffwechselstörung, z. B. eine akute Infektionskrankheit, Anlaß zu einer rasch ausgeglichenen Ossificationsstörung geben, die dann bei den Zähnen in Form der Hypoplasien in Erscheinung tritt. Schwerwiegend ist auch der von Mc Collum (961) erwähnte Einwand, wonach die geographische Verteilung der Rachitis sich mit der der cariösen Zahnveränderungen in der Bevölkerung nicht völlig deckt. Hierzu kommt noch, daß nach mehreren Autoren [Zilva-Wells (1563), Höjer (693, 696), Toverud (1433), Howe (725—727), Reyher-Walkhoff (1182), Walkhoff (1480)], auch ein Unterangebot an Vitamin-C, — allerdings nach den vorliegenden experimentellen Ergebnissen bisher nur für das Meerschweinchen eindeutig erwiesen — Zahnhypoplasien der erwähnten Art verursachen kann. Andererseits verfügen wir aber aus der letzten Zeit über ausgedehnte experimentelle Befunde [M. Mellanby

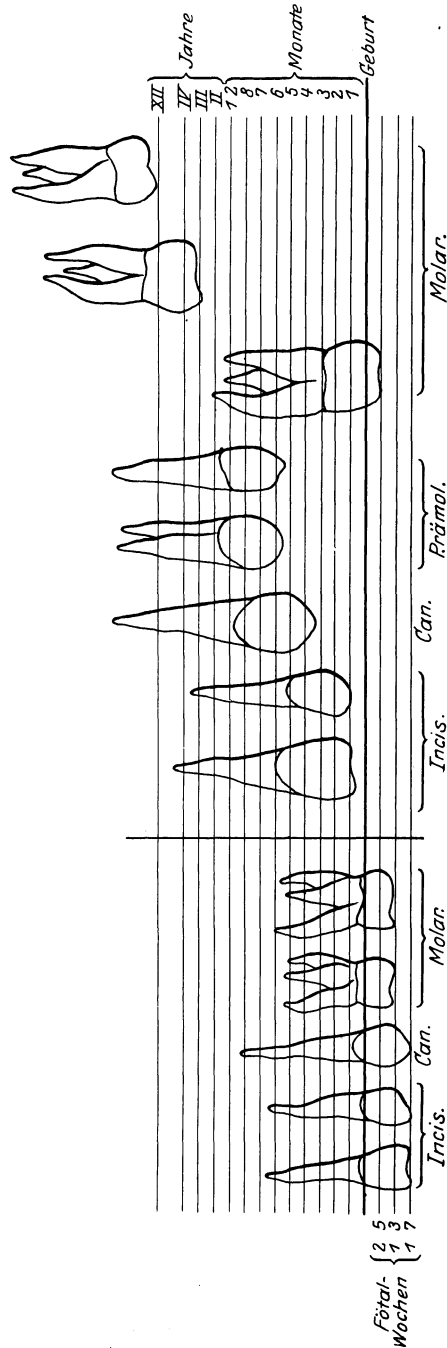


Abb. 12. Der Zeitpunkt der „Dentifizierung“ der Zähne im ersten und zweiten Gebiß nach einer schematischen Darstellung von Fournier [vgl. Klotz; Mschr. Kinderheilk. Orig. 12 (1914)].

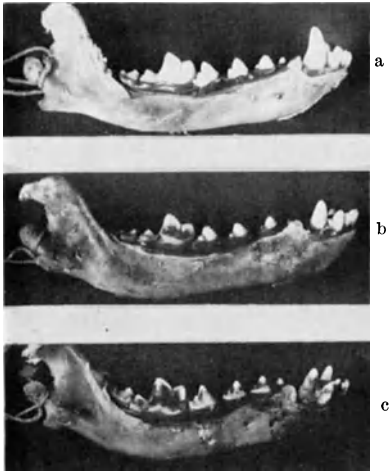


Abb. 13. Gebisse von 3 Hunden des gleichen Wurfes. Die Hunde erhielten in gleich langen Versuchsperioden die gleiche Grunddiät mit folgenden Zusätzen:

- a) Lebertran — normales Gebiß,
- b) Olivenöl und CaCO_3 ,
- c) Olivenöl.

Sowohl b) und c) zeigen schlecht verkalkte (hypoplastische) Zähne. Durch Kreidezusatz konnte nur eine mäßige therapeutische Wirkung erzielt werden, die weit hinter der des Lebertrans (a) zurückblieb. (M. Mellanby 1004).

(1001—1005)], die der früheren Lehrmeinung von der rachitischen Genese der Zahnhypoplasien erneut eine sichere Grundlage zu verleihen imstande sind. Hiermit soll jedoch nicht der Eindruck erweckt werden, daß wir nun wiederum

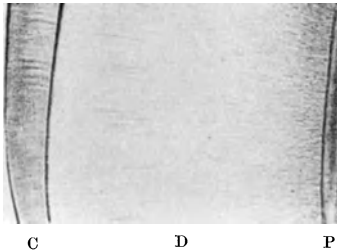


Abb. 14.

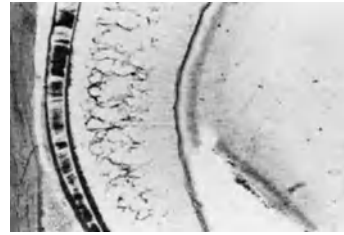


Abb. 15.

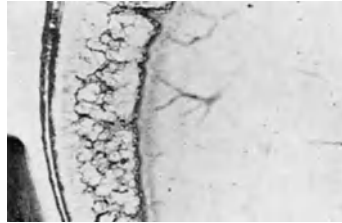


Abb. 16.

Abb. 14—16. Längsschnitte von den unteren Eckzähnen bei 3 Hunden des gleichen Wurfes. Die Hunde erhielten in gleich langen Versuchsperioden die gleiche Grunddiät mit folgenden Zusätzen.

Abb. 14. Lebertran und Hafermehl. Zement und Dentin sind breit; keine Interglobularräume: Die Zähne sind normal.

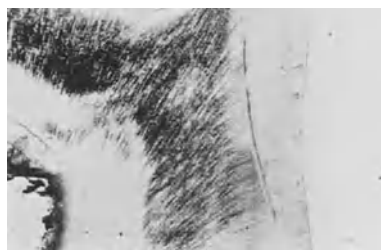
Abb. 15. Olivenöl, Zement und Dentin sind schmal. Pigmentation des Zements, Interglobularräume im Dentin: Hypoplasie.

Abb. 16. Olivenöl und Hafermehl. Zement und Dentin sind sehr schmal und schlecht verkalkt. Der Zusatz von Hafermehl hat die Verkalkung der Zähne besonders stark beeinträchtigt. (M. Mellanby, 1003.)

C Zement, D Dentin, P Pulpa, I Interglobularräume.

jede Zahnhypoplasie unbedingt auf eine rachitische Grundstörung zurückführen: Die Möglichkeit einer nichtrachitischen Genese möchten wir vielmehr auch weiterhin noch ausdrücklich offen lassen.

Die Beweisführung von M. Mellanby ist eine völlig eindeutige. Es gelang ihr der Nachweis zu erbringen, daß Unterangebot an Rachitisschutzstoff, besonders bei gleichzeitig reichlicher Zufuhr von „rachitogen“ wirkenden Cerealien (Hafermehl)¹ bei Hunden schwere Zahnhypoplasien erzeugt, und daß in Kontrollversuchen eine an Rachitisschutzstoff reiche Diät die Entstehung von solchen Hypoplasien verhindert (Abb. 13, 14, 15, 16). Diese in Tierexperimenten gewonnenen Ergebnisse konnte Mellanby auch auf die menschlichen Verhältnisse übertragen. Auch bei Kindern konnte die Entstehung der Hypoplasien



P D C

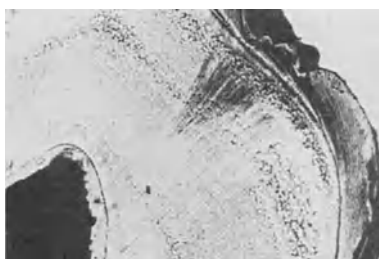
Abb. 17.



S

P D C

Abb. 18.



P D C

Abb. 19.

Abb. 17–19. Photogramme von 3 Backzähnen aus kindlichen Milchgebissen, zum Nachweis für die Existenz angeborener Hypoplasien (M. Mellanby, 1933).

Abb. 17. 1. Molar. Fast normale Struktur, geringe, fast fehlende Pigmentation im Zement. Keine Interglobularräume.

Abb. 18. 2. Molar. Schwere Hypoplasie. Starke Pigmentation des Zements. Zahlreiche Interglobularräume.

Abb. 19. 2. Molar. Ebenfalls starke Hypoplasie. Sehr unregelmäßiges, mangelhaft angelegtes Zement. Zahlreiche Interglobularräume. Die Verkalkung des Dentins weniger gestört als bei Abb. 18.

P Pulpa, D Dentin, C Zement.

und in weiterer Folge auch die von sekundären cariösen Veränderungen mit Hilfe einer energischen Rachitisprophylaxe (Lebertran, bestrahltes Ergosterin) zahlenmäßig feststellbar bekämpft werden. Praktisch wichtig ist die Beobachtung, daß selbst bei bereits bestehender Hypoplasie die Widerstandsfähigkeit der Zähne gegenüber Caries begünstigenden Reizen durch Zufuhr von Rachitisschutzstoff erhöht werden kann. So betrug die Zahl der kariösen Zähne bei einer Gruppe von unbehandelten Schulkindern im Mittel 5,1 und bei der antirachitisch behandelten Kontrollgruppe nur 1,4 (1004).

¹ Siehe S. 855.

Von prinzipieller Bedeutung ist weiterhin der nicht nur von Mellanby an Hunden, sondern auch von Walkhoff an Meerschweinchen erbrachte Nachweis von Hypoplasien in Milchzähnen, im Anschluß an eine Vitamin-D- bzw. Vitamin-C-arme Ernährung der Muttertiere. Dieser Befund, dessen Tragweite man sehr hoch einschätzen muß, kann nur in dem Sinne gedeutet werden, daß die Zähne des ersten Gebisses gegenüber alimentären Schäden viel empfindlicher sind, als das übrige Skelet sowohl des mütterlichen wie des kindlichen Organismus. Die in den Milchzähnen lokalisierten Hypoplasien müßte man dementsprechend folgerichtig als Zeichen einer angeborenen Avitaminose, im Falle des Vitamin-D-Unterangebotes als ein „rachitisches“ Symptom werten. Werden diese Befunde und ihre Deutung einer Nachprüfung in der Zukunft standhalten, so würde auch das Problem der angeborenen Rachitis, das bis vor kurzem noch als entschieden galt, von neuem an Aktualität gewinnen (Abb. 17 bis 19). Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen von Mellanby werden auch die Hypoplasien der Milchzähne durch eine vitamin-D-reiche Ernährung erfolgreich bekämpft. Ein Hinweis auf die Wichtigkeit der mütterlichen Ernährung für die normale fetale Entwicklung¹.

Die spezifisch antirachitischen Verfahren.

a) Die direkte Bestrahlung.

Die von Huldshinsky (739, 740, 742) eingeführte Bestrahlungstherapie der Rachitis wurde zuerst allgemein mit Skepsis aufgenommen, konnte jedoch in ihrer Wirksamkeit bald [mit einer einzigen Ausnahme, Reyher (1178—1180)] von allen Nachuntersuchern bestätigt werden [Putzig (1155), Erlacher (339a), Riedel (1185), Noeggerath (1060), Blencke bei der Hungerosteopathie (124), L. F. Meyer (1009) u. a.; in Frankreich Lesné-de Gennes (911), Dorlencourt-Fraenkel (280), Ribadeau-Dumas-Debray-Saidmann (1184) bei einer rachitischen Osteopsathyrose; in England Carter-Braine-Osman (205), in Amerika Heß-Unger (617), Kramer-Casparis-Howland (856), in Italien Manfredi (974), in Dänemark Bloch-Faber (129), in Belgien Müller (1039) usw.]. Die Beweisführung Reyhers mit der er trotz der allgemeinen Zustimmung das Bestrahlungsverfahren ablehnt, muß als unhaltbar bezeichnet werden, und konnte auch durch entsprechende klinische Experimente widerlegt werden [Schmitt (1292, 1293), Vollmer (1467)]. Wenn er neuerdings (1181), besonders im Hinblick auf die noch zu erörternden Ergebnisse der „indirekten Bestrahlungsmethode“ seine Kritik gemildert hat und zur Annahme neigt, daß die antirachitische Wirkung der Bestrahlung sich nur auf die Verkalkung beschränkt, und die weiteren allgemeinen Merkmale der rachitischen Stoffwechselstörung unbeeinflusst lassen soll — eine Ansicht, der früher auch Karger (806) Ausdruck gegeben hat — so übersieht er, daß nach wiederum übereinstimmenden Angaben zahlreicher Forscher unter dem Einfluß der Strahlentherapie nicht nur die Ossifikationsstörung, sondern auch die spezifischen blutchemischen Veränderungen [Verfasser (521), Kramer-Casparis-Howland (856), Woringer (1554), Hottinger (715) u. a.], sowie ebenso sicher die weniger faßbaren statisch-motorischen Symptome und was von besonderer Bedeutung

¹ Siehe auch S. 960ff.

ist, auch die tetanische Begleiterkrankung, wiederum mit ihrem gestörten Blutchemismus, behoben werden [Sachs (1233, 1234), Huldshinsky (741), Falkenheim-Verfasser (345), Woringen (1554), R. Stern (1373), Flesch (372), Casparis - Kramer (208), Hoag (687), Lestoquoy (913), Mouriquand-Bertoye (1030, 1031), Fonteyne (378), Lesné - Turpin - Guillaumin (910), de Micheli (268) u. a.]. Daß die Bestrahlung die Anämie und angeblich auch die allgemeine Körperresistenz unbeeinflußt läßt, spricht unseres Erachtens weniger gegen die spezifisch antirachitische Wirksamkeit des Verfahrens — wie es Reyher deuten will — sondern viel eher für die unspezifische Natur dieser mit der Rachitis häufig vergesellschafteten Symptome. Hierfür spricht allein schon der Umstand, daß z. B. die sog. „rachitische“ Anämie auch durch kein anderes antirachitisches Verfahren [L. F. Meyer (1009), Rosenbaum (1208), Verfasser (542), Wieland (1521—1523)], sondern in der Regel erst durch Eisenzufuhr [Baumann (69), auch eigene Beobachtungen], oder durch eine andere gegen die Anämie gerichtete Therapie geheilt werden kann.

Die Tatsache, daß bei Tetanie die Bestrahlung nicht nur auf die sekundäre tetanigene Ionenkonstellation, sondern in erster Linie auf die übergeordnete, „rachitische“ Grundstörung und demzufolge — in Analogie zur unkomplizierten Rachitis — auch auf die rachitische Ossificationsstörung einwirkt, ist als ein wichtiger, wenn auch indirekter Beweis für die Richtigkeit unserer These von der zweiphasischen und trotzdem einheitlichen Natur der Rachitis-Tetanie zu werten. Der gleiche Wirkungsmodus zeichnet übrigens auch die weiteren, noch zu besprechenden antirachitischen Verfahren aus.

Zur Wahl der Quarzquecksilberlampe wurde Huldshinsky durch den Reichtum dieser „künstlichen Höhensonne“ an ultravioletten Strahlen veranlaßt, denen bekanntlich eine starke, fast ausschließlich chemische Wirkung zukommt. Von der chemischen Beeinflussung der krankhaften Stoffwechselforgänge bei der Rachitis erwartete Huldshinsky die Auslösung des Restitutionsprozesses. Da das gleiche Verfahren auch bei der Therapie der experimentellen Rattenrachitis mit Erfolg verwendet werden konnte [Powers-Park - Shipley - Mc Collum - Simmonds (1145, 1146), Heß - Unger - Pappenheimer (622), Lesné - Turpin - Zizine (908), Eckstein (305, 306) u. a.], so war damit die Möglichkeit gegeben, eine nähere Analyse der wirksamen Lichtbestandteile unter exakten stets reproduzierbaren Bedingungen, wie sie in solcher Reinheit bei Kindern nie erzielt werden können, an Tieren (Ratten) durchzuführen. So gelang es zuerst A. F. Heß (619, 621, 629) durch ein genaues Filtrationsverfahren die ursprüngliche Annahme Huldshinskys, daß der Lichteffect auf den chemisch wirksamen, ultravioletten Strahlen beruhe, und den ebenfalls noch von Huldshinsky geführten Nachweis, daß das an Ultravioletstrahlen arme „Blaulicht“ antirachitisch und antitetanisch kaum oder nur sehr schwach wirksam sei, nicht nur experimentell zu bestätigen, sondern sie auch in wichtigen Punkten zu ergänzen. Die genaue Analyse führte nämlich zu dem beachtenswerten Schluß, daß die antirachitische Wirkung bloß einem schmalen Abschnitt im Spektrum der kurzwelligen ultravioletten Strahlen eigen ist. Dieser Abschnitt beginnt bei $313\text{ m}\mu$, das Wirkungsmaximum liegt bei etwa $297\text{ m}\mu$ ($302\text{—}290\text{ m}\mu$), die untere Grenze nach den ersten Feststellungen von A. F. Heß und seinen Mitarbeitern (619, 621, 629) bei etwa $280\text{ m}\mu$; höhere Wellenlängen als $313\text{ m}\mu$ sind unwirksam. Mit diesen Befunden stimmt auch

die Angabe von Hausser-Vahle (589) gut überein, die für den gleichen Bezirk eine starke Absorbierbarkeit durch tierische Gewebe (Haut) nachgewiesen haben. Die ersten Feststellungen von A. F. Heß konnten durch weitere Untersuchungen bestätigt [Peemöller - Dannmeyer (1109), Maughan (990), Griffith-Taylor-Wilson (510), Heß-Weinstock (662)] und erweitert werden [Sonne - Rekling (1351), Heß-Anderson (659)]. Sonne und Rekling, sowie Heß-Anderson behandelten mit Hilfe eines besonders konstruierten Quarzspektralapparates Ratten, die an rachitogener Kost gehalten worden sind, mit einzelnen „Linien“ des ultravioletten Hg-Spektrums, d. h. mit monochromatischem Licht. Dabei zeigte sich, daß der antirachitisch aktive Abschnitt wohl bei 313 $m\mu$ beginnt, aber nicht bei 280 $m\mu$ aufhört, sondern — besonders nach den Untersuchungen von Sonne - Rekling — sicherlich mindestens bis 253 $m\mu$ reicht, also einen breiteren Abschnitt umfaßt, als es nach den ersten Befunden von Heß den Anschein hatte. Auch das Wirkungsmaximum scheint tiefer zu liegen, als zuerst vermutet, und zwar in einem Bezirk um etwa 280 $m\mu$ (Heß-Anderson), der im Spektrum der natürlichen Sonne gar nicht mehr enthalten ist. Das Sonnenspektrum schließt auf der ultravioletten Seite mit den Wellenlängen von 302—297 $m\mu$ ab, das Bandenspektrum der künstlichen Höhensonne reicht bis zu einer Wellenlänge von 230 $m\mu$, mit einem besonders starken Strahlenbündel im wirksamen Bezirk. Aus der Tatsache, daß das Sonnenspektrum antirachitisch wirksame Strahlen, wenn auch in viel geringerer Intensität und aus einem weniger wirksamen, langwelligen Abschnitt enthält, als das Spektrum des Quarzquecksilberlichtes, darf folgerichtig geschlossen werden, daß eine schwache antirachitische Wirkung auch die Sonnenstrahlen entfalten müßten. Ebenso auch andere Lichtquellen, vorausgesetzt, daß sie antirachitisch aktive Strahlen — die man nach dem Vorschlag von Dannmeyer-Kestner - Peemöller (256) im Hinblick auf ihre antirachitische Wirkung auch Ra-Strahlen, oder nach dem Vorschlag Huldshinskys (745) mit Rücksicht auf die allgemein biologische Wirkung auch B-Strahlen nennen könnte¹ — aussenden. Tatsächlich erwies sich das Sonnenlicht sowohl bei der spontanen menschlichen, wie bei der experimentellen Rattenrachitis, wenn auch in geringerem Maße als das Quarzlampe Licht, antirachitisch wirksam [Heß-Unger (616, 617, 624), Shipley-Park-Powers-Mc Collum - Simmonds (1324), Heß - Gutman (626), Kramer - Boone (858), Armand - Delille (35—37), Jaubert (779), Feer (352), Rosenbaum (1208), Woringer (1555), Fischer (366)]. Auch das Kohlenbogenlicht (Jupiterlampe mit Ultrastift, Kohlsche Lampe und andere Modifikationen) enthält genügend antirachitisch aktive Wellenlängen, um einen therapeutischen Effekt ausüben zu können [Heß - Unger-Pappenheimer (622), Heß - Unger (625), Eckstein (305, 306), Huldshinsky (744), Goldblatt - Rosenbaum - Thoenes (472)]. Die Wirksamkeit des natürlichen Sonnenlichtes und der Kohlenbogenlampe bleibt entsprechend dem relativ geringen Gehalt dieser Lichtquellen an Ultraviolettstrahlen weit hinter der künstlichen Höhensonne, d. h. der Quarzquecksilberlampe zurück. Einen noch schwächeren, als das direkte Sonnenlicht, aber einen immerhin noch nachweisbaren therapeutischen Effekt vermag auch reflektiertes Sonnenlicht, d. h. die sog. Himmelsstrahlung auszuüben [Tisdall-

¹ In der letzten Zeit scheint sich für diesen Strahlenbezirk die Bezeichnung „Dorno-Strahlen“ einzubürgern.

Brown (1430)]. Sowohl dem direkten wie dem indirekten Sonnenlicht müssen wir bei der natürlichen Prophylaxe der Rachitis eine wichtige (wenn auch in der Regel meist nur im Sommer ausreichende) Rolle zuerkennen, wie das schon lange vor Huldshinsky besonders eindringlich von Palm betont wurde

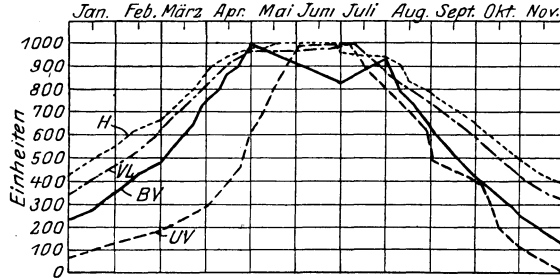


Abb. 20. Jahreszeitliche Schwankungen des Sonnenspektrums: H Wärme, VL sichtbares Licht, BV blauviolette Strahlen, UV ultraviolette Strahlen. (Zitiert nach A. F. Heß, 639.)

(1083). Palm hat auch schon die planmäßige Benutzung von sonnigen Spielplätzen, Sonnenbädern als sehr heilsame Einrichtungen für die Behandlung der Rachitis empfohlen.

Die Identifizierung der antirachitisch wirksamen Strahlen mit bestimmten Bezirken des Ultraviolettpektrums erleichtert auch das Verständnis für die Besonderheiten der geographischen Verteilung der Rachitis. Die ultravioletten Strahlen der natürlichen Sonne (10% der Gesamtsonnenstrahlen) zeigen in den rachitisfreien tropischen Zonen, nach neueren Befunden auch nördlich des Polarkreises [Kestner (817)], nicht nur eine viel stärkere Intensität und ein breiteres Spektrum, das wohl auch die spezifisch wirksamen Wellenlängen (unterhalb 313 mμ) mitenthält, sondern auch eine gleichmäßige Verteilung über die verschiedenen Jahreszeiten. Demgegenüber reicht in unserem gemäßigten Klima das Sonnenspektrum im Winter kaum bis zum fraglichen ultravioletten Bezirk, während dann im Sommer auch dieser Abschnitt (bis zu etwa 296 mμ) reichlich vertreten ist [Abb. 20, siehe Heß (639)]. Diese jahreszeitliche Schwankung tritt besonders dann in Erscheinung, wenn

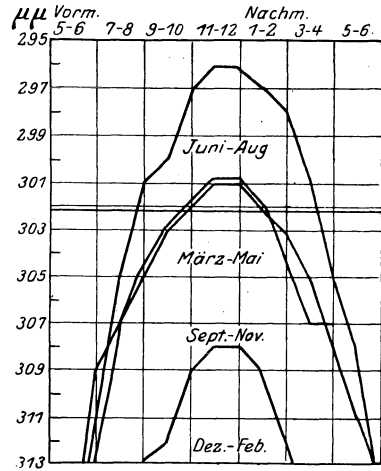


Abb. 21. Jahreszeitliche und tägliche Schwankungen im „antirachitischen Bezirk“ des Sonnenspektrums. (Nach A. F. Heß, 639.)

wir die maximal wirksamen Strahlen des natürlichen Sonnenspektrums mit den Wellenlängen 302 bis 296 mμ gleichsetzen (Abb. 21). Nicht die Gesamtsonnenscheindauer, d. h. die Strahlungsquantität, sondern die Qualität, die Gegenwart ultravioletter Strahlen (mit der Wellenlänge um etwa 300 mμ) bestimmt den Heileffekt der Sonne. Infolge der geringen Penetrationskraft, dieser bekannten physikalischen Eigenschaft der ultravioletten Strahlen können diese auch durch Ruß, Rauch, Nebel, lauter Momente,

die man als spezifische hygienische Mängel der großen Industriestädte bezeichnen könnte, zurückgehalten werden. Dies verstärkt dann nur den winterlichen „Ultraviolettangel“ in den Städten, im Gegensatz zu den Verhältnissen auf dem Lande.

Heß - Unger - Pappenheimer (619, 622) sprechen auch dem Hautpigment eine gewisse Schutzwirkung gegen das Licht zu und leiten aus entsprechenden Versuchsergebnissen, die sie bei der experimentellen Rattenrachitis gewonnen haben, die große Empfänglichkeit der amerikanischen Negerkinder für Rachitis ab. Die starke Besonnung in den Tropen vermag den Stoffwechsel trotz der schwarzen Pigmentierung der Haut im gewünschten Sinne umzustimmen, oder vielmehr eine Störung überhaupt fernzuhalten. Ebenso heilt Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne die Rachitis auch bei Negerkindern [Kramer-Casparis - Howland (856), Levinsohn (914)].

Für eine erfolgreiche Prophylaxe reicht das natürliche Sonnenlicht in unseren geographischen Breiten nicht nur wegen der relativ geringen Intensität des in ihrem Winterspektrum enthaltenen antirachitischen Strahlen nicht aus, sondern auch aus dem Grunde nicht, weil die Säuglinge, Kleinkinder im Winter das Zimmer nicht zu verlassen pflegen und die wenigen im Winterspektrum der Sonne noch vorhandenen Ultraviolettstrahlen durch die Fenstergläser abgefangen werden. So konnte auch experimentell gezeigt werden, daß Zwischenschaltung von nicht sehr dünnen Fensterscheiben zwischen der Lichtquelle und rachitischen Ratten die antirachitische Wirkung der Ultraviolettstrahlen aufhebt [Tisdall - Brown (1430), Wyman - Holmes - Smith - Stockbarger - Pigott (1559)], da das gewöhnliche Fensterglas Wellenlängen unterhalb von 330 $m\mu$ völlig absorbiert [Maughan (990), Sheard - Higgins (1317)]. Nur bei Verwendung dünner Scheiben und starker Lichtquellen läßt sich noch ein geringer antirachitischer Effekt an rachitischen Ratten auch bei Zwischenschaltung der Scheiben nachweisen [Fuchs - Priesel (423)]. Zur Ausnutzung der antirachitischen Sonnenenergie auch in geschlossenen Räumen wurde in der letzten Zeit von verschiedener Seite der Ersatz der gewöhnlichen Fenstergläser durch ultraviolett durchlässige Gläser empfohlen. Als zuverlässig wirksam, d. h. bis zu einem hohen Anteil ultraviolett-durchlässig erwiesen sich bei der Prüfung in Amerika, England das Corningglas [Tisdall - Brown (1430), Wyman (1558a), Luce (932), Sheard (1316), Sheard - Higgins (1317), Wyman - Holmes - Smith - Stockbarger - Pigott (1558, 1559), das Viorayglas [Tisdall - Brown (1430)], das Cel-O-Glas [Russel - Massengale (1231)], weniger das Vitaglas [Wyman (1558a), Tisdall - Brown (1430), Sheard (1316)] in Europa (Österreich) das Uviolglas, das Pollopaglas [Fuchs-Priesel (423)]. In Deutschland ist eine ganze Reihe weiterer physikalisch zuverlässig befundener, biologisch bisher jedoch nicht oder nicht genügend geprüfter ultraviolettdurchlässiger Glassorten im Handel [vgl. Sander (1242), Zimmermann (1567)]. Was nun die praktische Verwendbarkeit dieser ultraviolett-durchlässigen Glassorten anlangt, so möchten wir diese trotz ihrer unzweifelhaft hohen biologischen Wertigkeit doch nicht sehr hoch veranschlagen. Im Winter ist der Gehalt des Sonnenspektrums an „aktiven“ Ultraviolettstrahlen ein so niedriger, in den Städten mit den erwähnten hygienischen Mängeln (Ruß, Nebel usw.) sogar ein praktisch verschwindend geringer — wenn auch selbst in unseren geographischen Breiten ein noch nachweisbarer [Tisdall - Brown

(1430)] — daß hier sogar bei unbehindertem Zutritt der antirachitisch wirksamen Wellenlängen in geschlossene Räume, d. h. bei voll ultraviolettdurchlässigen Glassorten ein prophylaktisch-therapeutischer Effekt kaum zu erwarten ist. Andererseits kann im Sommer der jahreszeitbedingte Ultraviolettreichtum der Sonne direkt im Freien ausgenutzt werden. Freilich bei keinem oder einem nur sehr geringen Preisunterschied zwischen gewöhnlichem Fensterglas und ultraviolettdurchlässigem Glas würde man selbstverständlich das letztere vorziehen. Dies ist jedoch zur Zeit noch nicht der Fall.

Bis vor kurzem, bis zur Einführung der „indirekten“ Strahlentherapie hat die direkte Bestrahlungsmethode — zumindest in Deutschland — unzweifelhaft die Führung in der Behandlung und Bekämpfung der Rachitis und der Tetanie inne gehabt. Sie galt als die Therapie der Wahl, mit der auch die schwersten Fälle sicher zu beheben sind. Als Lichtquelle verwendet man, nach dem ersten Vorschlag Huldshinskys die an den aktiven ultravioletten Strahlen besonders reiche Quarzquecksilberlampe. Die Bestrahlung wird in der Regel aus einer Entfernung von etwa 80—90 cm und zur Vermeidung von plötzlicher stärkerer Erythembildung mit jeweils steigender Expositionsdauer (2—5—10—30—40 Minuten) vorgenommen. Da eine volle Wirkung auch bei Bestrahlung kleiner umschriebener Hautbezirke erzielt werden kann [Heß-Unger (616, 617), Falkenheim (349) u. a.] ist es nicht nötig, immer den Gesamtkörper den Strahlen auszusetzen; meist werden die Kinder in der ersten Hälfte der Bestrahlungszeit in Bauchlage, in der zweiten Hälfte in Rückenlage gehalten. Bei der therapeutischen Verwendung des Bestrahlungsverfahrens gilt im allgemeinen die Huldshinskysche Regel, nach der die in Monaten ausgedrückte Heildauer mit der Zahl der Lebensjahre der Kinder gleichzusetzen ist. Bei der Tetanie deckt sich die Heilungsdauer mit der der Rachitis bei der gleichen Therapie. Auch diese Tatsache weist darauf hin, daß die ultravioletten Strahlen bei der Tetanie nicht auf die sekundäre tetanigene Ionenkonstellation, sondern auf die übergeordnete „rachitische“ Grundstörung einwirken. Denn würde die Bestrahlung die Ca-Entionisierung aufheben, so müßte mit einer ähnlichen schlagartigen Wirkung gerechnet werden, wie durch die rein symptomatisch wirkenden Mittel, z. B. durch Kalksalze usw. Dies ist aber nicht der Fall. Sämtliche Autoren, die in der letzten Zeit über Erfolge der Bestrahlungstherapie der Tetanie berichtet haben, geben zu, daß eine definitive Heilung erst nach einer Reihe von Einzelbestrahlungen zu erzielen ist. Auch die Nivellierung des gestörten Ca-P-Gleichgewichtes erfolgt erst nach einigen Wochen, dies sowohl bei der Tetanie wie bei der unkomplizierten Rachitis.

Bei der Strahlenbehandlung der Tetanie müssen wir uns vor Augen halten, daß eine kurzdauernde leichte Bestrahlung — wie bereits erwähnt — zu einer Alkalose führt, und sie somit eine manifeste Tetanie verschlimmern und eine latente Tetanie aktivieren kann [Huldshinsky (741), Verfasser gemeinsam mit Gottlieb (527) und Falkenheim (345), R. Stern (1373)]. Dieser keineswegs sehr häufige tetanigene Effekt der ultravioletten Strahlen beschränkt sich auf die ersten Tage der Behandlung, denn er kann sich später bei schon gehobenem Serumkalkspiegel nicht mehr durchsetzen. Die drohende Gefahr der Aktivierung der Tetanie in den ersten Bestrahlungstagen kann und soll

durch Zufuhr symptomatisch wirkender Mittel verhindert werden [Falkenheim-Verfasser (345)].

Beim bis heute üblich gewesenen Bestrahlungsmodus werden Dosierungsfragen nicht oder nur kaum beachtet. Erst neuerdings wurde auf Grund ausgedehnter klinischer Untersuchungen darauf hingewiesen, daß eine tägliche Bestrahlung mit Einzelexpositionszeiten bis 40 Minuten sicher eine Überdosierung bedeutet, die man heute im Hinblick auf die noch zu besprechenden Erfahrungen mit hohen Dosen bestrahlten Ergosterins als unerwünscht bezeichnen muß. So haben Wyman-Weymüller (1557) für die Bestrahlungskur an Stelle der täglichen Bestrahlung eine 3mal wöchentliche empfohlen. In letzter Zeit schlugen Gerstenberger-Hartmann (451) sogar eine 1mal wöchentliche Bestrahlung vor, die sie noch physikalisch genau dosieren, indem sie für jede Einzelexposition 1 Erythemdosis von Rost-Keller [vgl. bei Bach (47)] als die erforderliche Strahlenmenge bezeichnen. Die Methode zeitigte in einer Reihe genau (klinisch, röntgenologisch, blutchemisch) kontrollierter Fälle so einwandfrei günstige Ergebnisse, daß wir diesen Beobachtungen eine volle Beweiskraft zuerkennen möchten und nehmen keinen Anstand, das frühere Bestrahlungsschema als überflüssig intensiv zu bezeichnen. Einige Daten, die wir der Mitteilung von Gerstenberger-Hartmann entnehmen, sollen das Gesagte illustrieren.

1. R. L. Negerkind 9/12. Starke Rachitis:

Vorperiode: 8 Wochen	In der 1. Woche Ca: 8,9, P: 2,3.
Ohne Behandlung	In der 8. Woche Ca: 10,0, P: 1,6, K.Ö.Z. 5,0.
Bestrahlungsperiode (wöchentlich 1 Bestrahlung)	In der 3. Woche Röntgen: Beginnende Heilung. Ca: 10,2, P: 3,2.
	In der 8. Woche Röntgen: Komplette Heilung. Ca: 10,1, P: 5,0.

2. C. C. Negerkind 10/12. Leichte Rachitis, Tetanie:

Vorperiode: 5 Wochen	In der 1. Woche Ca: 6,1, P: 5,4, K.Ö.Z. = 4,0.
Ohne Behandlung	In der 4. Woche Ca: 6,3, P: 4,5.
Bestrahlungsperiode (wöchentlich 1 Bestrahlung)	In der 2. Woche Röntgen: Beginnende Heilung. Ca: 9,2, P: 6,0, K.Ö.Z. 5,0.
	In der 5. Woche Röntgen: Komplette Heilung. Ca: 9,5, P: 6,1.

Angesichts der Tatsache, daß man mit der Zahl der Bestrahlungen weit heruntergehen kann, ohne dabei den Heilerfolg zu beeinträchtigen, müssen frühere Bestrebungen die Strahlenwirkung noch zu verstärken, wie dies mit Eosinzusatz zur Nahrung versucht wurde [Verfasser-Gottlieb (527), vgl. auch Pilling (1126), Hottinger (715), Lakschewitz (872)], als entbehrlich bezeichnet werden. Das Eosin sollte als Sensibilisator photochemisch wirken, eine Annahme, die bezüglich der anti-rachitisch aktiven Ultraviolettstrahlen noch umstritten ist [Lakschewitz (872)].

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß eine sachgemäß angewandte Strahlenbehandlung nicht nur für die Therapie, sondern auch für die Prophylaxe der Rachitis und der Tetanie günstiges zu leisten vermag. Vor der Einführung der indirekten Strahlentherapie deren praktische Vorzüge auch für eine allgemeine Rachitisprophylaxe in einem anderen Zusammenhang noch ausführlich zu erörtern sein werden, hat man dafür vielenorts auch von direkten

Bestrahlungsmethoden Gebrauch gemacht. Die Ausnutzung der natürlichen Sonnenenergie für die Bekämpfung der Rachitis erachten wir auch noch beim heutigen Stand der Rachitisforschung nicht allein für zweckmäßig, praktisch leicht, auch ohne besonderen Kostenaufwand durchführbar, sondern, allerdings ausschließlich in den Sommermonaten, auch für meist ausreichend. Wir müssen fordern, daß Kinder im Sommer möglichst häufig ins Freie gebracht und so der direkten Einwirkung der Sonnenstrahlen ausgesetzt werden. Allein wollte man sich auch im Winter des direkten Bestrahlungsverfahrens bedienen, so kämen hierfür ausschließlich künstliche Lichtquellen, in erster Linie wiederum die Quarzquecksilberlampe in Betracht. Die zuverlässige antirachitisch-prophylaktische Wirkung wiederholter Quarzlampenbestrahlung — über mehrere Monate, oder mit kurzen Unterbrechungen den ganzen Winter hindurch — steht angesichts einer großen Anzahl vertrauenswürdiger Literaturangaben [Bosch (155), Birk - Schall (123), Gamgee (433), Selkirk - Greenebaum - Mitchell (1309), Huldshinsky (747, 748), Aengenendt (20)] außer jedem Zweifel. Sie läßt sich besonders eindrucksvoll an Frühgeburten demonstrieren [L. F. Meyer (1009), Mengert (1006)], die sonst bekanntlich fast ausnahmslos und sehr frühzeitig an schwerer Rachitis zu erkranken pflegen. Eine mäßige Kraniotabes, die bei stark untergewichtig geborenen Frühgeburten (mit einem Geburtsgewicht von etwa unter 2000 g) trotz der Bestrahlungsprophylaxe in einzelnen Fällen zur Beobachtung gelangt, ist kein sicheres rachitisches Zeichen, sondern — wie wir es bereits ausgeführt haben — möglicherweise nur eine „pseudorachitische Osteoporose“.

Für eine großzügige allgemeine Prophylaxe eignet sich indessen das direkte Bestrahlungsverfahren nicht. Es erfordert viel zu viel Mühe, Einsicht von seiten des Publikums, leicht erreichbare Bestrahlungsstellen, was zumindest auf dem Lande kaum überall der Fall sein dürfte, und letzten Endes relativ viel Kostenaufwand, um es über andere Methoden zu stellen, die ihm gegenüber eine Reihe von gewichtigen Vorzügen aufweisen.

In logischer Folge der tierexperimentellen und klinischen Ergebnisse dürften Strahlen, die außerhalb des antirachitisch wirksamen Bezirkes liegen, so auch Röntgenstrahlen, keine antirachitischen Eigenschaften besitzen. Dies konnte von Heß - Unger - Steiner (623) für die Röntgenstrahlen, von Chick - Tazelaer (216) für die Radiumemanation an der experimentellen Rattenrachitis auch bewiesen werden. Demgegenüber berichtet Huldshinsky von einem 3jährigen Kinde mit schwerer Rachitis, bei dem er durch 18 Röntgenbestrahlungen in 2 Monaten vollständige Heilung erzielen konnte. Auch nach Winkler (1546) und Findlay (363) kommt den Röntgenstrahlen bei der Rachitis ein erheblicher therapeutischer Effekt zu. Diese klinischen Beobachtungen stehen demnach in scharfem Gegensatz zu den Erfahrungen von Heß und seinen Mitarbeitern an Ratten. Eine klare Entscheidung können wir erst von weiteren ausgedehnten klinisch-therapeutischen Versuchsreihen erwarten¹.

¹ Die geschichtlich interessanten, da ersten Versuche von Buchholz (186) zum Nachweis einer antirachitischen Strahlenwirkung können heute nachträglich keine Beweiskraft für sich beanspruchen, da sie mit einer Lichtquelle (Glühbirnen) ausgeführt wurden, die wohl sichtbares Licht und Wärmestrahlen, aber praktisch keine Ultraviolettstrahlen ausstrahlen.

b) Indirekte Strahlentherapie.

Unter indirekter Strahlentherapie verstehen wir die Verwendung durch Bestrahlung aktivierter, vor der Bestrahlung jedoch antirachitisch inerter Substanzen, wie dies am Beispiel der experimentellen Rachitis gleichzeitig und unabhängig voneinander im Jahre 1924 von A. F. Heß-Weinstock (636, 638) und Steenbock-Black (1360) gezeigt und inauguriert wurde. Schon früher glaubten Chick, Dalyell und ihre Mitarbeiterinnen (213, 214) den direkten Strahleneffekt mit der rein hypothetischen Annahme einer photosynthetischen Bildung des antirachitischen Vitamins innerhalb des bestrahlten Organismus erklären zu können, vermochten jedoch diese These durch experimentelle Belege nicht zu stützen. Die Möglichkeit einer gewissen indirekten Strahleneinwirkung wurde dann kurz danach experimentell durch Hume-Smith (751) wahrscheinlich gemacht. Bekanntlich erfolgt bei Ratten, die an einer rachitogenen Kost gehalten werden, durch Bestrahlung mit Ultraviolett-Licht nicht nur eine Heilung der Ossificationsstörung, sondern gleichzeitig auch eine mehr oder minder starke Wachstumsbeschleunigung [Hume (750), Goldblatt-Soames (466)]. In der erwähnten neuen Arbeit konnten nun Hume und Smith den Nachweis erbringen, daß diese Wachstumsförderung auch dann zustande kommt, wenn nicht die Ratten selbst, sondern nur die Käfige bestrahlt werden, und die Ratten erst nach Bestrahlung der Käfige in diese zurückgesetzt werden. Diese Aufsehen erregenden Angaben konnten durch Webster-Hill (1491) nicht bestätigt werden, wobei jedoch zu beachten ist, daß die letzteren Autoren die ursprüngliche Versuchsanordnung von Hume-Smith modifiziert haben, und an Stelle von Käfigen mit Sägespänen als Unterlage, leere Käfige verwendet haben. Bei dieser Sachlage mußte gefolgert werden, daß die von Hume-Smith beobachtete Wachstumsbeschleunigung nicht durch den bestrahlten Käfig, sondern vermutlich ausschließlich durch die bestrahlten Sägespäne ausgelöst wurde. In der Tat gelang es Hume-Smith (752, 753) in Fortsetzung ihrer Studien zu zeigen, daß ihre ersten Versuche nicht zu reproduzieren waren, sobald sie in Übereinstimmung mit der von Webster-Hill verwendeten Anordnung, Käfige ohne jeglichen Inhalt und nicht Käfige mit Sägespänenunterlage den Strahlen ausgesetzt haben.

In dieses Stadium der Forschung fielen die ersten Veröffentlichungen von Heß und Steenbock (mit ihren Mitarbeitern). Sie konnten zeigen, daß eine ganze Reihe von antirachitisch-inaktiven Nährgemischen durch Bestrahlung mit der Quarzquecksilberlampe — nach späteren Angaben von Steenbock-Black (1363) auch durch Kohlenbogenlampe, natürliches Sonnenlicht — antirachitogene Eigenschaften gewinnt, die in Rattenexperimenten objektiv feststellbar waren. Diese Strahlenwirkung ließ sich zunächst an öligen Produkten tierischen und pflanzlichen Ursprungs, dann auch am Weizenmehl, grünen Gemüsearten (Salat, Spinat) nachweisen. Reine Neutralfette, Fettsäuren, reines Eiphsosphatid blieben durch Bestrahlung in ihrer biologischen Inaktivität unbeeinflusst. Durch die Bestrahlung nahmen die Öle (z. B. Olivenöl) einen unangenehmen, ranzigen Geschmack an, der etwas sogar an Lebertran erinnert [Heß-Weinstock (636), Verfasser (541)]: Eine Tatsache, die im Hinblick auf die neugewonnenen antirachitischen Eigenschaften dieser Öle zunächst ein berechtigtes Aufsehen erregte. Schon die ersten Unter-

sucher [Steenbock - Black (1360), etwas später Heß-Weinstock (642)] konnten zeigen, daß die Aktivierung der Öle auch bei Luftabschluß in N_2 - oder CO_2 -Atmosphäre, auch im Vakuum erfolgt, und somit Oxydationsvorgänge dabei keine Rolle spielen können. Tatsächlich konnte durch Oxydationsmittel, wie durch H_2O_2 (aber auch z. B. durch Radiumemanation) die Ultraviolettstrahlenwirkung nicht ersetzt werden. Kochen auf 100° verminderte nicht die Aktivität der antirachitisch-aktivierten Öle, die diese einmal erworbene antirachitische Fähigkeit längere Zeit, schon nach den ersten Veröffentlichungen [Heß-Weinstock (636), Steenbock - Black (1360, 1363)] mindestens 6 bis 10 Monate lang, nach neueren Befunden viele Jahre hindurch unvermindert beibehalten. Versuche mit bestrahlter Milch, Sahne ergaben zunächst wenig klare Verhältnisse [Heß-Weinstock (636)]: 0,5 ccm bestrahlter Frischmilch war im Rattenexperiment unwirksam. Erst später mit bestrahltem Milchpulver erhielten Heß-Weinstock (644), mit bestrahlter Frisch-, Kuh- und Ziegenmilch Steenbock - Hart - Hoppert - Black (1365) eindeutig positive Ergebnisse. Die Minimaldosis der bestrahlten Milch lag auch in diesen Versuchen bei und über 0,5 ccm Frischmilch pro die [ähnlich auch Falkenheim (349)].

Mit dem glücklichen Nachweis der „induzierten“, d. h. der indirekten Strahlenwirkung konnte eine Anzahl von Unklarheiten aus früheren Befunden leicht einer Lösung entgegengebracht werden. So war es schon seit langem bekannt, daß das Cocosnußöl häufig, aber nicht absolut konstant antirachitisch wirken kann (958a). Im Hinblick auf die Aktivierbarkeit der Öle dürfte dies vermutlich darauf beruhen, daß das Cocosnußöl in den Tropen in der Sonne gebleicht und so durch die intensive ultraviolette Strahlung der tropischen Sonne antirachitisch aktiviert wird. Im Laboratorium hergestelltes Cocosnußöl ist antirachitisch unwirksam [Steenbock - Daniels (1362)]. Auch das Rätsel der erwähnten Versuche von Hume - Smith ließ jetzt eine Klärung zu. So haben Rosenheim-Webster (1212) die sehr hohe antirachitische Wirksamkeit bestrahlter Sägespäne, die durch die Ratten sicher, wenn auch nur in sehr geringen Mengen aufgenommen werden und so ihren Heileffekt entfalten können, nachgewiesen. Noch beweisender sind die von Nelson - Steenbock angeführten Versuche (1047). Hier wurden Ratten bei rachitogener Kost in Doppelkäfigen gehalten, die so beschaffen waren, daß der obere Teil von dem unteren Teil durch den Siebboden, eine 1,5 cm breite Luftschicht und den Siebdeckel des unteren getrennt war. Waren im oberen Teil belichtete Ratten untergebracht, dann trat auch bei den Bewohnern des unteren Teiles keine Rachitis auf. Waren die belichteten Tiere dagegen unten, so wurden die Ratten im oberen Stockwerk rachitisch — ein Zeichen, daß es nicht Strahlen, sondern der Schwere folgende Massenteilchen, die Exkremente der Tiere sind, die die antirachitische Wirkung vermitteln.

Mit diesem Versuch war auch die bald im Anschluß an die Entdeckung des indirekten Bestrahlungsverfahrens eifrig diskutierte Erklärungsmöglichkeit, nach der die Wirkung der bestrahlten antirachitisch aktiven Stoffe rein physikalisch [Steenbock - Daniels (1362)] sein und auf der Aussendung irgendwelcher sekundären Strahlen beruhen sollte, recht unwahrscheinlich geworden. Tatsächlich erwies sich die zuerst fälschlich als echte Photoaktivität gedeutete Wirkung bestrahlter Stoffe auf photographische Platten, deren Nachweis zuerst die Richtigkeit der Ausgangsthese zu stützen schien, als ein sog. Russel-effekt, d. h. rein korpuskulärer Natur (bedingt in erster Linie durch flüchtige Peroxyde) und keine Strahlenwirkung. Unter Luftabschluß bestrahlte Stoffe, z. B. Öle, vermögen

die photographische Platte nicht mehr zu schwärzen, sind demnach nicht mehr „photoaktiv“ und dennoch stark antirachitisch wirksam [Literatur bei Haxthausen (593), Vollmer (1470), Niederhoff (1051), Rekling (1174, 1175), Swenson - Möllerström (1396) u. a.].

Aus der Aktivierbarkeit von Gemüsearten [Salat, Spinat, auch von sogar etiolierten Pflanzen, Heß-Weinstock (636, 642), Steenbock - Black (1360)] durch das Quarzquecksilberlicht, und bei langer Exposition auch durch die natürliche Sonne [Steenbock - Black (1363)] war sinngemäß zu folgern, daß das gleiche Phänomen auch unter natürlichen Bedingungen stattfinden kann. Im Freien den Sonnenstrahlen ausgesetzte Gemüse-, Grasarten müssen im Sommer — ebenso wie das für das Cocosnußöl nachgewiesen werden konnte — antirachitische Fähigkeiten gewinnen. In direkten Fütterungsversuchen wurde dieser Schluß durch Steenbock - Hart - Elvelyem - Kletzien (1364) für das Heu auch experimentell bestätigt. Sonnenbestrahltes Heu zeigte im Rattenexperiment im Gegensatz zu dunkel behandeltem Heu eine deutlich antirachitische Wirkung. Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch Versuche, die dem Zwecke dienen sollten, die antirachitische Kraft der Milch durch besondere Fütterung der Muttertiere zu erhöhen. Wir kommen auf diese Fragen in einem eigenen Abschnitt noch ausführlich zurück. Die Aktivierung von Gras-, Gemüsearten durch die natürliche Sonne ist jedoch nie eine sehr erhebliche, sie kann oft auch völlig ausbleiben, entweder weil die Strahlen durch Begleitfarbstoffe, so z. B. durch das Carotin elektiv absorbiert werden, und so eine spezifische antirachitische Wirkung nicht mehr entfalten können, oder weil die Strahlen nicht oder nur ungenügend in die Pflanzenzellen einzudringen vermögen [A. F. Heß (640)].

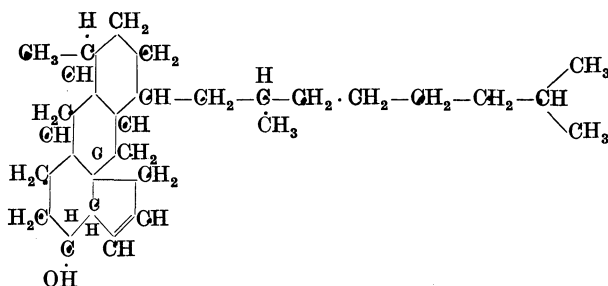
In Anbetracht ihrer ersten Versuchsergebnisse, die in weiterer Folge von verschiedener Seite eine volle Bestätigung erfahren hatten [Verfasser-Popoviciu (544), Serebrijski-Vollmer - Zadek (1312), Levy - Solal, Christou, Dalsace (915), Rondoni (1203), Griffith - Taylor-Wilson (510)], haben schon A. F. Heß und Steenbock, wiederum etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander, die Vermutung ausgesprochen, daß der therapeutische Effekt der direkten Bestrahlung letzten Endes ebenfalls auf die antirachitische Aktivierung der bestrahlten Haut zurückzuführen sei. Beim geringen Penetrationsvermögen der ultravioletten Strahlen ist es unwahrscheinlich, daß hierfür außer der Haut noch andere tiefer liegende Organe in Betracht kämen. Wenn man das Phänomen des indirekten Strahleneffektes mangels rein physikalischer Lösungsmöglichkeiten mit der chemischen (photochemischen) Bildung vom spezifischen Rachitisschutzstoff gleichsetzt, so dürfte das in der Haut bei der direkten Bestrahlung *in vivo* erzeugte „Vitamin“ im intermediären Stoffwechsel die gleiche Wirkung entfalten, wie wenn es in bestrahlten oder in nativ aktiven (Lebertran u. a.) Substanzen *per os* zugeführt worden wäre. In der Tat erwies sich *in vitro* bestrahlte Haut [Kalbshaut oder Haut von menschlichen Leichen, A. F. Heß-Weinstock (642), Rattenhaut, Verfasser-Popoviciu (544) — übrigens auch Muskel, Leber, sogar in gekochtem, pulverisiertem Zustande — Steenbock - Black (1360)], bei Ratten auch nach Verfütterung als einwandfrei antirachitisch wirksam, während sich bei den mit unbestrahlter Haut gefütterten Kontrolltieren stets schwere rachitische Störungen entwickelten. Werden bei rachitischen Ratten nur kleine umschriebene Hautbezirke *in vivo* bestrahlt, so beschränkt sich die antirachitische

Wirksamkeit in Fütterungsversuchen nicht nur auf diese bestrahlten Stellen, sondern sie kann auch an der Haut in ihrer ganzen Ausdehnung, ebenso auch an den, bei den Kontrolltieren antirachitisch inaktiven inneren Organen, unter denen der Leber allem Anschein nach die Rolle eines Speicherorgans zukommt [Falkenheim (349)], demonstriert werden. Aus all diesen Versuchsergebnissen, die an Eindeutigkeit nichts fehlen lassen, dürfte die prinzipielle Identifizierung des direkten und indirekten Bestrahlungseffektes als erwiesen gelten.

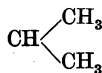
Die Lehre von der „induzierten Strahlenenergie“ hat durch den, wiederum etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander, von Heß-Weinstock - Helman (643, 646), Heß-Weinstock (644, 645), Steenbock - Black (1363), Steenbock-Daniels (1362) und Rosenheim-Webster (1209) geführten Nachweis, wonach die Aktivierung tierischer und pflanzlicher, wie auch rein chemischer Produkte ausschließlich von ihrem Gehalt an Cholesterin, Phytosterin abhängt und ohne Gegenwart dieser Sterine nicht zustande kommt, einen mächtigen Impuls erfahren. Man war so in der Lage, an möglichst chemisch reinen Präparaten die photochemische Reaktion und die durch diese erzeugten Veränderungen im Cholesterinmolekül, ebenso auch die Bedingungen der Aktivierung, unter Zuhilfenahme der biologischen Rattenexperimente, einer genauen Prüfung zu unterziehen. Aus der großen Fülle der meist in sehr kurzem zeitlichem Nacheinander von verschiedenen Autoren gebrachten Befunde sollen nur die wichtigsten erwähnt werden.

Die photochemische Aktivierung eines Cholesterinpräparates erfolgt durch die Ultraviolettstrahlen der gleichen Wellenlänge ($< 313 \mu$), die auch bei der direkten Bestrahlung in vivo den spezifisch antirachitischen Effekt auszuüben vermögen [Heß-Weinstock (648)].

Für die Kenntnis der photochemischen Umwandlung des Cholesterins in ein antirachitisches Produkt ist es von Bedeutung, daß das Cholesterin-Molekül nach der hauptsächlich von Windaus ermittelten Strukturformel mehrere reaktionsfähige Stellen aufweist:



Als solche reaktionsfähige Gruppen dürften die Alkohol- (Hydroxyl-) Gruppe, dann die Doppelbindung und möglicherweise auch noch die offene Seitenkette gelten. Es gelingt jedenfalls schon in vitro, durch bestimmte chemische Eingriffe eine Esterverbindung des Cholesterins herzustellen, sowie eine Auflösung der Doppelbindung, d. h. eine Hydrierung und zuletzt, am schon hydrierten Cholesterin auch eine Aboxydation der Gruppe



in der Seitenkette zu erzielen. In der Weise entstehen die bekannten Fettsäurecholesterinester, dann die verschiedenen Cholestanole und die Gallensäuren (oder ihre Isomerverbindungen).

Unter diesen Cholesterinderivaten sind nun allein die Cholesterinester [Heß-Weinstock-Sherman (654), Verfasser - Jenke - Popovicu (545), Rosenheim-Webster (1211), Hottinger (716)], nach Rosenheim-Webster auch erst nach vorausgehender, noch unter dem Einfluß der Strahlen erfolgter Spaltung aktivierbar. Cholestanole, Dibromcholesterin, Cholsäure, d. h. hydrierte, ihrer Doppelbindung beraubte Cholesterinprodukte lassen sich durch Bestrahlung nicht mehr aktivieren [Heß-Weinstock (648), Verfasser - Jenke - Popovicu (545), Verfasser - Jenke (549), Rosenheim - Webster (1211)]. Nach dieser Feststellung lag die Annahme nahe, daß bei der Aktivierung des Cholesterins die ultravioletten Strahlen an der Doppelbindung angreifen. Da nach den bisherigen Anschauungen die Wirkung von Licht auf chemische Substanzen mit Doppelbindungen hauptsächlich auf einer Oxydation beruht, so müßte man zunächst auch bei der photochemischen Umwandlung des Cholesterins nach Oxydationsvorgängen fahnden. Tatsächlich nimmt ein an der Luft bestrahltes Cholesterinpräparat erhebliche Mengen von Sauerstoff auf, während hydriertes Cholesterin auch nach Bestrahlung keine Änderung seiner chemischen Zusammensetzung aufweist. Bemerkenswerterweise lassen sich jedoch Oxydationsprodukte des Cholesterins nicht mehr aktivieren, und sind auch in unbestrahltem Zustande antirachitisch unwirksam [α - und β -Oxycholesterin, Cholestantriole, Carbonsäuren aus Cholesterin usw. — Verfasser - Jenke (549), Heß Windaus (660), Schlutz - Ziegler-Morse (1287)].

Mit dem geglückten Nachweis [A. F. Heß - Weinstock - Sherman (647), Rosenheim-Webster (1211), Verfasser - Jenke (549)], daß das Cholesterin auch bei Bestrahlung unter völligem Lichtabschluß in N_2 oder CO_2 -Atmosphäre, in Paraffinöl, genau in der gleichen Weise, sogar intensiver aktiviert werden kann, als bei Luftzutritt, war indessen der Vermutung, die Cholesterinaktivierung mit Oxydationsvorgängen in direkte Beziehung zu bringen — wie dies überhaupt für das Phänomen des induzierten Strahleneffektes von Kohl und seinen Mitarbeitern (847), sowie — obgleich mit gewissen Vorbehalten — auch von Tiede - Reyher (1423) vertreten wurde — jede berechnete Grundlage entzogen. Man könnte viel eher, auch schon im Hinblick auf die Daten der Elementaranalyse in unter Luftzutritt bestrahlten Cholesterinpräparaten vorstellen, daß die Entstehung des antirachitisch wirksamen Cholesterinderivates und jene von Oxydationsprodukten unter dem Einfluß von ultravioletten Strahlen lediglich nebeneinander verlaufen und miteinander nicht direkt verkoppelt sind.

Mit dieser Annahme stimmen auch gewisse chemische Befunde an bestrahlten Cholesterinpräparaten gut überein. So ließ es sich zeigen [Beumer (109), Poulsson (1142), Heß-Weinstock - Sherman (647), Hottinger (719) u. a.], daß ein bei Luftzutritt bestrahltes Cholesterinpräparat seine Digitoninfällbarkeit zu einem großen Teile (5–10% und darunter) einbüßt, während bei einem in Stickstoff; in CO_2 -Atmosphäre oder im Vakuum bestrahlten Cholesterinpräparat nur ein verschwindend geringer Anteil [etwa 0,5% und noch darunter — Beumer (109), Pohl (1131), Windaus - Holtz (1539)], diese Umwandlung mit Verlust seiner Digitoninfällbarkeit aufweist. Die nach Bestrahlung bei Luftzutritt in reichlichen Mengen entstandenen nichtdigitoninfällbaren Derivate dürften vornehmlich Oxydationsprodukte darstellen, da sie bei Bestrahlung unter Luftabschluß in solchen Mengen nicht angetroffen werden.

Oxydationsvorgänge üben beim Aktivierungsphänomen nicht nur keinen fördernden, sondern einen hemmenden, zerstörenden Einfluß aus. Schon im Laufe ihrer ersten Studien stellten A. F. Heß und Steenbock (mit ihren Mitarbeitern) die wichtige Tatsache fest, daß langdauernde Bestrahlung sowohl die antirachitische Fähigkeit des bereits im nativen Zustande aktiven Lebertrans [vgl. auch Adam (11)], als auch die der erst durch Ultravioletstrahlen aktivierten Substanzen (Pflanzenöle, Cholesterine usw.) in weitgehendem Maße abzuschwächen, ja zu vernichten vermag. In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigten sich auch in eigenen, gemeinsam mit Jenke ausgeführten

Untersuchungen (549) 18 Stunden lang bestrahlte Oliven-, Lebertran- und Cholesterinproben entweder überhaupt nicht, oder nur kaum antirachitisch wirksam. Erfolgte jedoch die Bestrahlung unter völligem Luftabschluß, so trat keine Abschwächung der Aktivität ein. Die so bestrahlten Proben von Lebertran, Olivenöl und Cholesterin erwiesen sich im Rattenexperiment als unvermindert aktiv. Dieses Versuchsergebnis, zu dem gleichzeitig auch Rosenheim-Webster (1211) gelangt waren, kann nur so gedeutet werden, daß die Zerstörung der antirachitischen Eigenschaften einer Substanz bei langdauernder Bestrahlung auf einer Oxydation beruht, die vom ursprünglichen aktivierenden Strahleneffekt völlig unabhängig verläuft. Zur Vermeidung von solchen sekundären Reaktionen müßte die „Strahlenaktivierung“ stets unter Luftabschluß vorgenommen werden. Nur auf diese Weise würde man Produkte erhalten, die in praktischer Beziehung für eine hohe und konstante Wirksamkeit bürgen, und auch im Hinblick auf die chemische Analyse die bestmöglichen Versuchsbedingungen bieten dürften.

Auch beim Aufbewahren aktivierter antirachitischer Substanzen können Oxydationsvorgänge bei Luftzutritt eine sekundäre Zerstörung, d. h. eine Abnahme der antirachitischen Wirksamkeit verursachen. So wird es uns ohne weiteres verständlich, daß ~~in~~ ^{im} Wasser suspendierte oder ~~in~~ ^{im} trockenem, krystallinischem Zustande aufbewahrte bestrahlte Cholesterinpräparate, die dem Luftsauerstoff besonders geeignete Angriffsflächen bieten, ihre antirachitische Kraft allmählich, oft sogar in ganz kurzer Zeit, in Tagen, Wochen verlieren, während bestrahltes Cholesterin in öliger Lösung Jahrelang keine Abschwächung ihres antirachitischen Titers erleidet [Heß-Weinstock-Sherman (647), Hottinger (719)].

Eine geringe Abnahme der Digitoninfällbarkeit, die fast noch innerhalb der Fehlergrenzen der chemisch-analytischen Cholesterinbestimmungsmethoden liegt, findet sich nach dem Gesagten auch beim unter völligem Sauerstoffabschluß bestrahlten Cholesterin. Die dann noch durch Digitonin fällbare Fraktion entspricht in ihren Eigenschaften einem chemisch unveränderten, rachitisch inaktiven Cholesterin, während der in Lösung verbleibende Anteil das aktive Prinzip infolge der Einengung in entsprechend höherer Konzentration beherbergt [Nitzescu-Popoviciu-Denes-Goetz (1058), Heß-Weinstock-Sherman (655), Rosenheim-Webster (1211), Kramer-Shear-Shelling (860)]. Die unterste therapeutische Dosis eines sachgemäß in N₂-Atmosphäre bestrahlten Cholesterinpräparates beträgt 0,1 mg täglich pro Ratte [Rosenheim-Webster (1209)], während die nicht digitoninfällbare, amorphe Fraktion bereits in täglichen Gaben von $\frac{1}{100}$ mg voll wirksam befunden wurde [Rosenheim-Webster (1211)].

Nicht nur in einem bestrahlten Cholesterinpräparat, auch im Lebertran kommt die antirachitische Wirkung nur der nicht digitoninfällbaren Fraktion zu. Das digitoninfällbare Cholesterin des Lebertrans ist völlig unwirksam [Nelson-Steenbock (1046)], wie dies bereits früher für die menschliche Rachitis von Rosenbaum (1207) gezeigt wurde. Dieses identische Verhalten des antirachitischen Prinzips im bestrahlten Cholesterin und im Lebertran darf wohl auch als eine indirekte Stütze für die Annahme einer Einheit des Rachitisschutzstoffes in nativ rachitischen und in photochemisch aktivierten Substanzen gewertet werden.

Die Art, Natur der photochemischen Reaktion, die die Umwandlung des Cholesterins begleitet, blieb zunächst auch im Besitze der bisher besprochenen

Forschungsergebnisse in Dunkel gehüllt. Erst spektrophotometrischen Untersuchungen blieb es vorbehalten, diesen komplizierten photochemischen Vorgang näher zu beleuchten. Schon Heß-Weinstock (645) gelang es zu zeigen, daß die Strahlenaktivierung des Cholesterins mit einer Änderung seines Spektrums, im besonderen mit einer erhöhten Durchlässigkeit im Ultraviolettlicht einhergeht. Längere Bestrahlung, die zu Inaktivierung des vorher aktivierten Cholesterins führt, bewirkt im Spektrum eine weitere einschneidende Veränderung. Diese zunächst mehr qualitativen Feststellungen konnten später in genaueren quantitativen Untersuchungen von mehreren Autoren bestätigt werden [Schlutz-Ziegler (1285, 1286), Pohl (1131), Heilbron-Kamm-Morton (595), Fabre-Simonnet (343)]. In unbestrahltem Zustande weist das Cholesterin im Ultraviolettpektrum 3 scharfe Maxima bei 293, 280, 270 $m\mu$ auf [Pohl (1131), Heilbron-Kamm-Morton (595)], denen nach weiteren eingehenden Untersuchungen noch zwei weitere bei 262 $m\mu$ [Bills-Honeywell-Mc Nair (118), Heilbron-Morton-Sexton (596)] und bei 232 $m\mu$ [S makula (1346)] zuzurechnen sind. Aus der Tatsache, daß der Absorptionskoeffizient des Cholesterins bei 280 $m\mu$ schon nach kurzer Bestrahlung auf weniger als die Hälfte zurückgeht [Pohl (1131)], während gleichzeitig etwa 99,5 des ursprünglichen Cholesterins chemisch unverändert wiederzufinden ist, mußte man annehmen, daß die beobachtete Abnahme des Absorptionskoeffizienten nicht das Cholesterin selbst betrifft, sondern vielmehr eine Beimengung. Und tatsächlich gelang es Pohl (1131), Windaus-Heß (661, 1538), sowie Rosenheim-Webster (1210, 1216) in gemeinsamer Arbeit zu zeigen, daß ein isomeres Cholesterin, sowie ein Cholesterinpräparat, das nach dem Vorschlag von Rosenheim-Webster zuerst bromiert, und dann durch Bromabspaltung regeneriert wurde, durch die Vorbehandlung ihrer Beimengung charakterisiert werden konnte. So gereinigtes Cholesterin zeigte nicht mehr das charakteristische Absorptionsspektrum des unvorbehandelten Präparates und es ließ sich durch Ultraviolettbestrahlung nicht mehr aktivieren. Die fremde Beimengung, die dem Cholesterin nach den spektralanalytischen Feststellungen Pohls etwa in einer Menge von $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{50}$ % anhaftet und allem Anschein nach die aktivierbare Muttersubstanz des antirachitischen Prinzips darstellt, hat Windaus als Provitamin bezeichnet (1538). Bezüglich des chemischen Charakters dieses Provitamins war man zunächst nur auf Mutmaßungen angewiesen. Im Hinblick auf die bereits für die Aktivierbarkeit des Cholesterins festgestellten unerläßlichen Bedingungen, die naturgemäß auch für die Beimengung gelten mußten, war der Schluß berechtigt, sogar zwingend, dem Provitamin Sterincharakter zuzuschreiben. Wir brauchen nur an die Digitoninfällbarkeit, an die Anwesenheit von Doppelbindungen, von Alkoholgruppen, lauter Charakteristica von Sterinen, zu erinnern. Bei dieser Sachlage war es nicht überraschend, sondern folgerichtig, daß Windaus im Laufe seiner ausgedehnten Versuchsreihen auch das Ergosterin, ein in besonderen Hefearten, so im Mutterkorn (hier zuerst durch Tanret entdeckt), in der gewöhnlichen Bäcker- und Bierhefe, auch in Pilzen [z. B. im in Japan einheimischen eßbaren Shiitakepilz, Cortinellus Shiitake, Sumi (1391)] vorkommendes Sterin in den Kreis seiner Untersuchungen einbezogen hat. In gemeinsamer Arbeit mit Heß (664), Rosenheim-Webster (1213) und Verfasser (552) konnte er dann zeigen, daß das bestrahlte Ergosterin eine viel stärkere antirachitische

Aktivität besitzt als das bestrahlte Cholesterin¹. In Versuchen an rachitischen Ratten genügten nach den ersten Veröffentlichungen [Heß-Windaus (664), Heß-Anderson (657), Rosenheim-Webster (1213), Verfasser (552), Holtz (707, 709)], $\frac{1}{1000}$, nach den späteren Arbeiten [Rosenheim-Webster (1214, 1215, 1217), Windaus-Holtz (1539), Hottinger (720) u. a.], $\frac{1}{10\ 000}$, ja $\frac{1}{100\ 0000}$ mg bestrahltes Ergosterin als Tagesgabe, um eine rasche und sichere Heilung herbeizuführen, oder der Entstehung der Rachitis vorzubeugen. Die Minimaldosen von bestrahltem Cholesterin und bestrahltem Ergosterin stehen demnach in einem Verhältnis von etwa 1:4000. Tatsächlich ist nun auch das dem Ergosterin zukommende charakteristische Absorptionsspektrum, das völlig dem des ungereinigten Cholesterins gleicht, etwa 4000mal so stark als das des Cholesterins [Pohl (1131)]: Ein wichtiger Beweis für die Identität des Ergosterins mit dem „Provitamin“, d. h. mit der in den üblichen Cholesterinpräparaten vorkommenden Beimengung.

Unter günstigen Versuchsbedingungen erreicht das Ergosterin bereits nach einer Bestrahlungsdauer von 30 Minuten seine höchste antirachitische Wirksamkeit [Rosenheim-Webster (1214), Hottinger (719), Bills-Honeywell-Cox (119), Jendrassik-Keményffi (783)]. Weitere Bestrahlung, vornehmlich bei Luftzutritt, geht dann mit einer allmählichen, später auch schnelleren Zerstörung der antirachitischen Kraft einher. Die Zu- und die Abnahme des antirachitischen Titers werden durch vielfache Änderungen im Spektrum und in den chemischen Eigenschaften (Digitoninfällbarkeit!) des Ergosterins begleitet, ebenso wie im Falle des Cholesterins. Mit fortschreitender Bestrahlung nimmt die Digitoninfällbarkeit des Ergosterins stetig ab, bei voller Umwandlung des Ergosterins, etwa nach einer Bestrahlungsdauer von 10—20 Stunden, entsteht eine braune, amorphe, syrupöse Masse, der allerdings meist überhaupt keine antirachitische Kraft mehr anhaftet. Die Veränderungen des Ultraviolett-spektrums wurden in bestrahlten Ergosterinproben von verschiedener Seite einer eingehenden Analyse unterzogen. In den darauf gerichteten Untersuchungen gelangte Pohl (1131), sowie Heilbron-Kamm-Morton (595) zu dem Ergebnis, daß die Aktivierung des Ergosterins an die Abnahme des Absorptionskoeffizienten bei $280\ m\mu$ und an das Neuauftreten eines starken Absorptionsbandes bei etwa $240\ m\mu$ gebunden ist. Dieses neue Absorptionsmaximum wurde von den gleichen Autoren mit dem neu entstandenen Rachitisschutzstoff in direkte Beziehung gebracht. Weitere eingehende Forschungen haben jedoch diese Annahme nicht zu stützen vermocht. Durch Vergleich des biologischen Aktivitätsgrades mit dem Spektrum in verschieden lang bestrahlten Ergosterinpräparaten ließ sich vielmehr zeigen, daß das Reaktionsprodukt mit dem Absorptionsmaximum bei $240\ m\mu$ sicher antirachitisch inaktiv ist [Bills-Honeywell-Cox (119), Webster-Bourdillon (1493)]. Wenn bei langdauernder Bestrahlung des Ergosterins das Absorptionsband bei 270 bis $280\ m\mu$ abgebaut ist und gleichzeitig die ursprüngliche negative Drehung positiv geworden ist, zeigt das Bestrahlungsprodukt keine antirachitische Wirkung mehr [Windaus-Westphal-v. Werder-Rygh (1545)]. Schon aus dieser Tatsache mußte geschlossen werden, daß die Absorptionslinien des

¹ Die hohe Wirksamkeit des bestrahlten Ergosterins ist bereits früher durch Rosenheim-Webster (1211) betont, aber nicht weiter beachtet worden.

antirachitischen Prinzips vermutlich ebenfalls in der Nähe von $280\text{ m}\mu$ liegen werden [vgl. auch Webster - Bourdillon (1493), Smakula (1346)]. Die letzten Forschungsergebnisse haben die Richtigkeit dieser Annahme endgültig erwiesen [Bourdillon - Fischman - Jenkins-Webster (159a)]. Danach soll die photochemische Aktivierung des Ergosterins mindestens zu 3 verschiedenen Produkten (oder Gruppen von Produkten) führen. Das antirachitische Prinzip zeichnet sich durch eine dem nativen Ergosterin ähnliche, jedoch noch viel (etwa 2mal) stärkere Absorption, mit dem Maximum bei $280\text{ m}\mu$ aus (Abb. 22 u. 23).

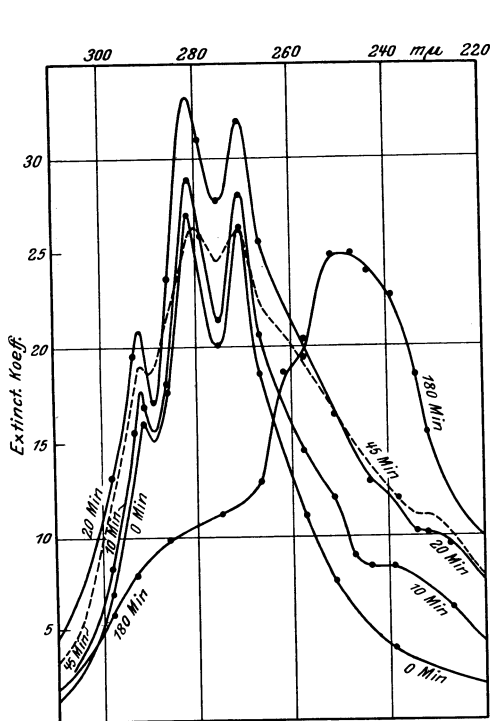


Abb. 22. Änderung des Absorptionsspektrums des Ergosterins bei verschieden langer Bestrahlungsdauer. (Bourdillon, Fischman, Jenkins und Webster, 159 a.)

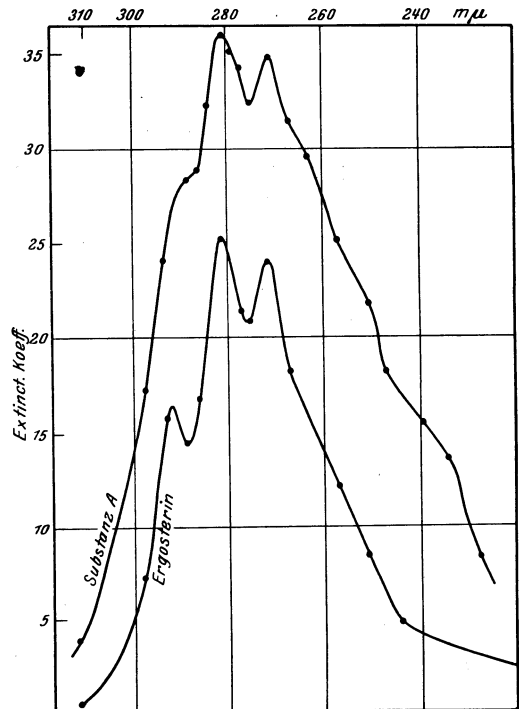


Abb. 23. Das Absorptionsspektrum der Substanz A, die vermutlich mit dem aktiven Rachitisschutzstoff identisch ist, im Vergleich zu dem des inaktiven Ergosterins. (Bourdillon, Fischman, Jenkins and Webster, 159 a.)

Die Menge des antirachitisch wirksamen Produktes bei höchster Ausbeute wurde schon früher durch Rosenheim-Webster (1214) auf etwa 10% des Ergosterins geschätzt, während die übrigen Derivate antirachitisch inaktiv sind.

Dem Versuch, das spektroskopisch leidlich gut charakterisierbare antirachitische Prinzip des bestrahlten Ergosterins chemisch genauer zu umschreiben, blieb bisher der Erfolg versagt. Das unbestrahlte Ergosterin, mit der Bruttoformel $C_{27}H_{42}O$ ist ein Sterin mit 3 Doppelbindungen und einer Alkoholgruppe. Man weiß heute, daß für die Aktivierung des Ergosterins in Analogie zu der des Cholesterins die Doppelbindungen, wahrscheinlich auch die

Alkoholgruppen¹ [Windaus - Holtz (1539), Windaus - Rygh (1544)] erforderlich sind, daß Erhitzung auf etwa 200° die antirachitische Fähigkeit des bestrahlten Ergosterins nicht beeinträchtigt [Hottinger (719), Vollmer (1472, 1473), vgl. auch Verfasser-Jenke (549)] und daß die photochemische Umwandlung des Ergosterins selbst bei Temperaturen von -180° stattfinden kann [Bills-Brickwedde (120), Webster-Bourdillon (1494)]. Auf Grund dieser letzteren Tatsache, sowie im Hinblick auf die Molekularbestimmungen und auf das sonstige chemische Verhalten des bestrahlten Ergosterins muß gefolgert werden, daß chemische Vorgänge wie Oxydation, Polymerisation bei der Aktivierung nicht stattfinden, sondern vermutlich nur eine Isomerisation [Windaus - Linsen (1543)]. Die weitere Klärung dieser anscheinend sehr verwickelten Verhältnisse muß der zukünftigen Forschung vorbehalten bleiben.

Im bestrahlten Ergosterin besitzen wir heute ein besonders stark konzentriertes antirachitisches Präparat, und im unbestrahlten Ergosterin das spezifische Provitamin. So ist es bisher nicht gelungen außer dem Ergosterin, andere chemisch reine Substanzen, Sterine (z. B. auch das noch in der Hefe, neben dem Ergosterin vorkommende Zymosterin, Fungisterin) oder Isomere des Ergosterins usw. zu aktivieren [Rosenheim-Webster (1218—1220), Hume-Smith - Smedley - Mc Lean (755)]. Auch die Angabe von der Aktivierbarkeit des Digitaligenin [Windaus - Holtz (1539)] erwies sich bei der späteren Nachprüfung [Rosenheim-Webster (1219)] als ein Fehlschluß. Mit Rücksicht auf diese experimentellen Ergebnisse müssen wir auch die direkte Strahlenwirkung als einen Aktivierungsvorgang ausschließlich am Ergosterin in den den Strahlen ausgesetzten Zellen und Geweben, vornehmlich in der Haut ansehen. Der Ergosterin Gehalt in verschiedenen Geweben ist ein verschiedener, dies sogar mehr oder minder unabhängig von ihrem Bestand an Cholesterin, dem das Ergosterin als fremde Beimengung in wechselnden Mengen fest anhaftet. Das Ergosterin ist im tierischen Körper bisher nur in der Haut und im Blut nachgewiesen worden [Rosenheim-Webster (1214), Küster-Hörth (871), vgl. auch Dejust, van Stolk, Durenil (267)].

Wenn die heute allgemein herrschende Meinung mit dem bestrahlten Ergosterin das Rätsel der direkten und indirekten antirachitischen Strahlenwirkung als gelöst ansieht, so übersieht man dabei die großen Lücken, die hier trotz der unbestreitbar erzielten Fortschritte noch klaffen. So gelang es immer noch nicht, 1. den Rachitisschutzstoff aus dem bestrahlten Ergosterin zu isolieren und chemisch zu definieren und 2. — was uns besonders wichtig dünkt — die Strahlenwirkung bei der Aktivierung des Ergosterins durch „rein chemische“ Einflüsse zu ersetzen, und somit das photochemische Phänomen in ein gewöhnliches chemisches zu verwandeln. Bis zur künstlichen Herstellung eines ohne Strahleneinfluß aktivierten Ergosterinpräparates oder bis zur Erbringung des strikten Nachweises, daß in Naturprodukten der Rachitisschutzstoff autochthon, d. h. ohne auch nur indirekte Strahlenwirkung entsteht, könnte man das D-Vitamin letzten Endes auch noch

¹ In den Versuchen von Windaus - Rygh (1544) erwiesen sich die Ester nach Bestrahlung biologisch schwach oder gar nicht aktiv, gingen jedoch nach Verseifung in Produkte von hoher antirachitischer Wirksamkeit über. Für die physiologische Aktivität erscheint demnach das Vorhandensein der unversehrten sekundären Alkoholgruppe notwendig.

als „substanzierte Strahlen“ auffassen¹. Auch der Umstand, daß für die künstliche photochemische Aktivierung des Ergosterins in erster Linie der Spektralbezirk um 280 $m\mu$ in Betracht kommt, dieser aber im Spektrum der natürlichen Sonne nicht mehr vertreten ist, bietet noch ungelöste Schwierigkeiten bei der Erklärung der antirachitischen direkten Sonnenwirkung [s. auch Heß (666)].

Wie dem aber auch in theoretischer Hinsicht sei, praktisch hat sich das indirekte Bestrahlungsverfahren ausgezeichnet bewährt. Die zunächst nur in Rattenexperimenten gewonnenen Ergebnisse konnten bald nach dem Bekanntwerden der ersten experimentellen Angaben von Heß, Steenbock und ihren Mitarbeitern auch auf die Verhältnisse der menschlichen Rachitis übertragen werden. Verfasser (541, 542) bestrahlte zu diesem Zwecke Milch und Milchgemische, die florid rachitischen Säuglingen zur Nahrung dienten. Ihm schwebte die Möglichkeit vor mit Hilfe der bestrahlten Milch eine natürliche, „stumme“, da nicht an medikamentöse Zusätze gebundene Therapie und Allgemeinprophylaxe zu treiben. Die Bestrahlung der Milch erfolgte stets in der Gesamttagesmenge, zunächst bei Luftzutritt in offenen Schalen: Die Expositionsdauer betrug eine Stunde, die Entfernung der Lichtquelle etwa 30—40 cm. Die Milch nahm einen schwer definierbaren, etwas ranzigen, muffigen Geruch und einen unangenehmen Geschmack an, wurde aber von den Kindern meist ohne den geringsten Widerwillen genommen und stets gut vertragen. Die bestrahlten Gemische, die noch nachträglich aufgekocht werden durften, kamen in den nächsten 24 Stunden zur Verwendung. Bei 16 unter 18 florid rachitischen (zum Teil auch tetanischen) Säuglingen gelang es Verfasser in der Tat, allein mit Hilfe der den ultravioletten Strahlen ausgesetzten Milch, deren Wirkung bei der experimentellen Rattenrachitis damals noch nicht, erst später einwandfrei bewiesen wurde (Heß²), die kindliche Rachitis im Winter (Januar-März) bei völlig gleichbleibender Ernährung zur Heilung zu bringen. Stets wurde der Genesungsprozeß außer der Verfolgung des klinischen Status durch Röntgenaufnahmen und insbesondere durch fortlaufende blutchemische Analysen kontrolliert. So betrug z. B. bei einem 6 $\frac{1}{2}$ Monate alten Säugling P. H. vor der Behandlung das Serum-Ca: 8,4 mg⁰/₀, der anorg. Serum-P: 3,4 mg⁰/₀, in der 4. Woche der Milchtherapie Ca: 9,1 mg⁰/₀, P: 4,1 mg⁰/₀ und nach 6 Wochen Ca: 10,3 mg⁰/₀, P: 5,9 mg⁰/₀. Die ausgesprochene rachitische Hypophosphatämie und die geringe Erniedrigung des Serumkalkspiegels wurden in diesem Falle unter dem Einfluß der bestrahlten Milch in 6 Wochen auf die normale Höhe gebracht; mit der Änderung des blutchemischen Status ging die Heilung auch in klinischer und röntgenologischer Hinsicht parallel. Die Milch nahm unter dem Einfluß der ultravioletten Strahlen die Eigenschaften des Lebertrans an, wir dürften von einer „jecorisierten“ (aus *Ol. jecoris Aselli*) Milch, von einem „Jecorisationsprozeß“ [Moro (541)] sprechen. Die Geruch- und Geschmackveränderung, die die Milch bei offener langdauernder Bestrahlung erleidet und die entfernt auch an den Lebertran erinnert, hat bei dieser Namengebung — was wir zur Vermeidung von Mißverständnissen

¹ Die Aktivierung des Cholesterins [Knudson - Coolidge (841)] und des Ergosterins [Knudson - Moore (842)] durch Kathodenstrahlen ist, wenn auch keine Ultraviolett-, so doch ebenfalls eine physikalische Strahlenwirkung, die übrigens an Intensität die der Ultraviolettstrahlen anscheinend nicht zu erreichen vermag (Knudson - Moore).

² Siehe S. 921.

[z. B. Aron (38)] ausdrücklich betonen möchten — keineswegs eine entscheidende Rolle gespielt. Heute wissen wir sogar, daß diese unerwünschten Geruch- und Geschmacksveränderungen bei der Milchbestrahlung die Folge von Oxydationsvorgängen in der Milch [Verfasser - Jenke (549), Tiede-Reyher (1423)] vornehmlich im Milcheiweiß [Schultz (1299, 1300)] unter dem Einfluß des bei der Quarzlampenbestrahlung aus dem Luftsauerstoff entstandenen Ozons sind. Eine bei Sauerstoffabschluß, in N₂- oder CO₂-Atmosphäre bestrahlte Milch bleibt in ihrem Geruch und Geschmack fast völlig unverändert und weist trotzdem eine sehr hohe antirachitische Wirksamkeit auf [Verfasser - Jenke (549)], ist also „jecorisiert“.

Etwa gleichzeitig jedoch unabhängig vom Verfasser gelangten Cowell in England (244), Kramer in Amerika (859) und in weiteren Nachuntersuchungen, mit der gleichen Methode auch Hottinger (715), Aurnhammer (42, 43), Göttsche-Tolnai (461), Falkenheim (349), Mouriquand - Leulier-Schoen (1032) zu sehr günstigen Ergebnissen.

Nicht allein der nativen flüssigen Frischmilch und der mit ihr hergestellten Nahrungsgemischen läßt sich durch Belichtung die antirachitische, im besonderen auch bei der menschlichen Rachitis nachweisbare Strahlenwirkung induzieren, auch das Milchpulver (Trockenmilch) gewinnt unter dem Einfluß kurzweiliger ultravioletter Strahlen antirachitische Eigenschaften [A. F. Heß (640, 663), Verfasser (543), Mackay - Shaw (962), Wieland (1521—1523)]. Für die Praxis von großer, wohl ausschlaggebender Bedeutung ist die Tatsache, daß das einmal bestrahlte Milchpulver die induzierte Strahlenenergie längere Zeit wenigstens 4—6 Monate [Heß (640), Verfasser (543)] in ungeschwächter Form beibehält. Die sichere therapeutische Wirkung des bestrahlten Milchpulvers als Antirachiticum steht angesichts der erwähnten ersten Veröffentlichungen, die in weiterer Folge vielfach bestätigt werden konnten [s. Falkenheim (349), Orgler (1075), Buschmann (194)] außer jedem Zweifel. Ausgedehnte Erfahrungen des Verfassers bei einer größeren Anzahl von jungen Säuglingen in Wintermonaten lassen in der bestrahlten Trockenmilch auch ein zuverlässiges Prophylaktikum erblicken.

Einer weiteren Verbreitung dieser Methode stand zunächst in erster Linie ihre Kostspieligkeit im Wege, sollte doch 1 Liter bestrahlte Trockenmilch auf etwa 80 Pfennig zu stehen kommen, eine Vervierfachung des Preises für unvorbehandelte Frischmilch. Bei dieser Sachlage war es zu begrüßen, daß kurz nach dem Bekanntwerden des Milchbestrahlungsverfahrens mehrere Apparate — wir nennen die von Scheidt (1264), von Scholl, von Wamoscher, von Gillern-Hussa (456), den Vita-Ray-Apparat — in Handel gebracht wurden, die die Bestrahlung der flüssigen Frischmilch für praktische Zwecke ermöglichten. Denn nur so war es zu hoffen, daß durch fortschreitende Verbesserung und rationalisierte Herstellung der Apparate, und infolge des starken Wettbewerbes der Preisaufschlag bei der bestrahlten Milch innerhalb der Grenzen bleibt, die das Verfahren für den allgemeinen Gebrauch, für eine allgemeine Volksprophylaxe geeignet machen. Dieses Entwicklungsstadium ist indessen bisher nicht erreicht worden: Immer noch beansprucht die Milchbestrahlung hauptsächlich infolge der außerordentlich hohen, oft unberechtigt schweren Lieferungsbedingungen der Herstellerfirmen so viel Kostenaufwand, daß die berechnete

Forderung nach einer möglichst billigen bestrahlten Frischmilch [vgl. Degkwitz (262, 263) heute nicht als erfüllt gelten kann. Wir zweifeln jedoch nicht daran, daß sobald das Milchbestrahlungsverfahren den Reiz der Neuheit, seinen modischen Charakter verloren hat, bei gesunkenem Interesse auch der wirtschaftliche Gesichtspunkt mehr zum Durchbruch gelangen wird.

Betrachten wir zunächst die Arbeitsweise der Milchbestrahlungsapparate und die mit ihnen bisher erreichten Ergebnisse. Die Aufgabe dieser Apparate bestand darin, große Milchmengen in relativ kurzer Zeit ausreichend zu aktivieren. Eine längere Bestrahlungsdauer würde für jeden Apparat einen sehr schlechten Nutzeffekt bedeuten und bei Bedarf an großen Mengen bestrahlter Milch, so in Molkereien mit großem Umsatz entweder die gleichzeitige unwirtschaftliche Verwendung zahlreicher Apparate oder aber ein Hinausschieben der Milchausgabe, d. h. ein unerwünschtes „Altern“ der Milch erfordern. Die Zwischenschaltung des Bestrahlungsprozesses sollte keineswegs die „Umlaufzeit“ der Milch in den Molkereibetrieben verlängern. Dieses Ziel konnte nur in der Weise erreicht werden, daß die Milch in bewegten, fein zerteilten, den Ultraviolettstrahlen der Lampen breite Flächen bietenden Strömen, d. h. einem Röhrensystem mit besonderer Konstruktion und bei bestimmter Durchlaufzeit bestrahlt wurde. Tatsächlich beruhen sämtliche bereits genannten im Gebrauch stehenden Apparate auf diesem Prinzip. Die kurze Bestrahlungszeit, die für ein einzelnes Milchpartikelchen in der Regel nur Sekunden beträgt, sowie die möglichst peinliche Fernhaltung von Luft, früher auch durch Bestrahlung in einer CO₂- oder N-Atmosphäre, bringen es mit sich, daß die so bestrahlte Frischmilch in ihrem Geruch, Geschmack, vermutlich auch in sonstiger Beziehung keine wesentliche Verschlechterung erfährt. Für die nicht in solchen Apparaten bestrahlte Frisch- und Trockenmilch ist dies bereits vor der Einführung der Apparate gezeigt worden [Verfasser - Jenke (549), Supplee - Dow (1393), Eddy (310)]. Auch der von verschiedener Seite [Reyher (1180, 1181), Krekeler (865)] erhobene Vorwurf, daß die Milchbestrahlung lebenswichtige Vitamine der Milch, so in erster Linie das Vitamin C zerstört, gilt nur für Bestrahlung unter Luftzutritt und mit längerer Expositionsdauer, da es nur einen Ozoneffekt darstellt [vgl. bereits Zilva (1564, 1565), Spinka (1354), neuerdings Hottinger (718)]. Bei Bestrahlung unter Luftabschluß und bei möglichst kurzer Dauer wird der Vitaminbestand der Milch praktisch nicht gefährdet [Bamberger-Degkwitz (55)]. Die Schädigungen, die im Anschluß an Verfütterung von bestrahlter Milch bei besonders empfindlichen Tierarten beobachtet wurden, sind wohl hauptsächlich die Folge einer heute nirgends mehr geübten falschen Bestrahlungsweise (lange Expositionsdauer bei Luftzutritt) gewesen. Auch die von Aurnhammer (42, 42a) mitgeteilten Zwischenfälle (toxische Durchfälle) bei Frühgeburten nach Verwendung von unter Luftzutritt lange offen bestrahlter Buttermilch gehören hierher, wobei jedoch zu beachten ist, daß sie vermutlich, zumindest nach eigenen Erfahrungen, hätten vermieden werden können, wenn man die Vorsichtsmaßnahmen, wie langsam einschleichende Dosierung, sofortiges Absetzen bei auftretender Störung, genau befolgt hätte. Wie dem aber auch sei, bei der heute üblichen verbesserten Bestrahlungstechnik, so auch bei Verwendung von durch Bestrahlungsapparate gelieferter Milch sind bisher bei Kindern überhaupt keine Fälle von Schädigungen nach Genuß von bestrahlter Milch, in welcher Quantität auch immer, nachgewiesen worden.

Hier erhebt sich allerdings dann die Frage, ob dieser Milch vielleicht auch keine genügend antirachitische Wirkung zukommt? Die ersten Berichte, so die von Halac - Nassau mit der von der Scheidtlampe (560, 1264) gelieferten Milch, weiterhin die von Scheer und seinen Mitarbeitern (1260, 1262), von Degkwitz (262, 263), von Rietschel - Szegö - Prinke (1187) mit der Schollischen Apparatur der Hanauer Quarzlampengesellschaft lauteten zunächst außerordentlich zufriedenstellend. Es wurde sogar von verschiedener Seite (Scheer, Degkwitz) erwogen, nicht die gesamte Tagesmenge der Milch in bestrahltem Zustande, sondern — ebenso wie man dies früher auch schon für die bestrahlte Trockenmilch empfohlen hat [Mackay - Shaw (962), Wieland (1522), der allerdings nicht unter 300 g Milch täglich heruntergehen wollte, Supplee - Dow (1393)] — eine Verschnittmilch mit 10—30—50⁰/₀ bestrahltem Anteil zu verabreichen. Durch die Mischung der bestrahlten, denaturierten, mit der nativen unvorbehandelten Milch würden dann etwa im Laufe der Bestrahlung entstandene Mängel der Milch zweckmäßig abgeschwächt und weitgehend ergänzt werden.

Allein schon das Studium der ersten Veröffentlichungen, so einige Fälle in der Arbeit von Scheer - Rosenthal (1260) lassen Zweifel über die genügend zuverlässige Wirkung der mit dem Schollischen Apparat bestrahlten Milch aufkommen. Auch die Angabe Scheers, daß von der so bestrahlten Milch bereits 0,03 ccm ausreichen soll, um die experimentelle Rachitis der Ratte zu heilen, stimmt bedenklich, weiß man doch aus bereits erwähnten früheren Angaben [Heß (636, 642), Steenbock (1365) und ihre Mitarbeiter, Falkenheim (349)], daß die unterste wirksame Dosis der unter günstigsten Bedingungen bei langer Expositionsdauer bestrahlten Milch etwa 0,5 ccm beträgt. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch eine kürzlich von v. Pfaundler¹ aufgestellte Berechnung. Da nach Windaus das Verhältnis Ergosterin: Gesamterine in der Milch 1: 500 bis 1: 5000 beträgt, so ergeben sich bei Zugrundelegung eines Gehaltes der Kuhmilch von etwa 170 mg Cholesterin [Denis-Minot (269), Beumer (104, 105), Gamble - Blackfan (428), Wacker - Beck (1475, 1476), Fox - Gardener (382, 383)] 0,34 mg = 340 γ Ergosterin pro Liter Milch. Bei voller Aktivierung — die allerdings nur cum grano salis zu verstehen ist, da sie auch im Falle des reinen Ergosterins nur 10⁰/₀ des Gesamtergosterins betrifft² — befände sich also in 0,03 ccm Milch etwa 0,01 γ aktives Ergosterin, eine Dosis, die mit bestrahltem Ergosterin bei höchster Aktivität, erzielt durch eine Bestrahlungsdauer von mindestens 30 Minuten (bei völligem Sauerstoffabschluß in bewegter, strahlendurchlässiger, alkoholischer, ätheriger Lösung) nur sehr selten, und in der komplexen kolloidalen Milchflüssigkeit innerhalb weniger Sekunden sicher nicht erreicht werden kann. Übertragen wir die obige Berechnung auf die Verhältnisse beim Kinde, so erscheint uns schon a priori unwahrscheinlich, daß eine Verschnittmilch die therapeutisch und prophylaktisch erforderliche Menge an aktivem Ergosterin enthalten könnte. Bei höchster Aktivität müßte man mit täglich 500 ccm bestrahlter Milch und darüber als der notwendigen Dosis rechnen. Daß diese Berechnung wirklich auch zutrifft, beweisen die mit bestrahlten (bei langer Expositionsdauer) Trockenmilch-

¹ Bisher nicht veröffentlicht.

² Siehe S. 928.

präparaten (Ultraactina in Deutschland, Ravix in der Schweiz, Dryco in Amerika usw.) gesammelten und von uns bereits besprochenen Erfahrungen. Bei einer Bestrahlungsdauer von wenigen Sekunden dürfte jedoch dieser Wirkungsgrad kaum erreicht werden, demzufolge auch nicht mit der durch die erwähnten Apparate aktivierten Milch. Entsprechend dieser nicht sehr hoch geschraubten Erwartung wird nun neuerdings die Verschnittmilch tatsächlich nicht mehr empfohlen, vielmehr sollte die gesamte tägliche Milchzufuhr aus bestrahlter Milch bestehen (Degkwitz¹). Auch dann sind jedoch Mißerfolge sowohl in therapeutischer wie in prophylaktischer Hinsicht nicht sehr selten (v. Pfaundler), so daß bei der heute üblichen Bestrahlungstechnik die Behandlung der Rachitis mit bestrahlter Frischmilch nicht so aussichtsvoll ist, wie die mit Höhensonne oder mit bestrahltem Ergosterin. Ob man sich andererseits der Bequemlichkeit der Zufuhr von bestrahlter Milch, trotz ihrer nicht völlig sicheren und zuverlässigen Wirkung, für die Prophylaxe, insbesondere für die allgemeine Bekämpfung der Rachitis auch noch in der Zukunft bedienen soll und wird, ist heute noch nicht endgültig zu entscheiden. Die Methode hat unzweifelhaft ihre Vorzüge: sie bedeutet eine lautlose, stumme, bei zentralisierten Milchbetrieben, die naturgemäß nur in Städten mit großen Molkereien, Milchküchen bestehen, eine sogar beinahe zwangsläufige Prophylaxe, die überdies sehr billig gestaltet werden könnte, wenn sie es heute auch noch nicht ist. Sie hat aber auch ihre erheblichen Nachteile. Sie ist nicht absolut zuverlässig, sie läßt keine übersichtliche Dosierung zu, rechnet nicht mit dem wahrscheinlich wechselnden Gehalt der Milch an aktivierbarem Ergosterin, kann bei Brustkindern nicht durchgeführt werden, erhöht die Gefahr der einseitigen Milchfütterung, sie bedeutet auch eine Denaturierung der Milch, die man möglichst vermeiden sollte. Außerdem hängen heute auch noch den Apparaten verschiedene Fehlerquellen an, die die Überwachung darüber erschweren, daß die Milch dauernd von der vollen, zu ihrer Aktivierung notwendigen Strahlenergie erreicht werde. Ein solcher Verlust könne auf verschiedene Weise eintreten: 1. Die Strahlenquelle als solche könne sich abschwächen. 2. Es sei aber auch möglich, daß bei ungeschwächter Strahlenquelle zwischen ihr und der Milch eine Schicht von Fett oder koaguliertem Eiweiß, meist infolge starker Erwärmung der Quarzrohre entstehe, die den Bestrahlungseffekt wesentlich beeinflussen oder aufheben könne. Dies tritt besonders leicht bei den Apparaten ohne Wasserkühlung, so bei der Vita-Ray-Lampe oder der Scheidt-Apparatur ein. 3. Auch die Durchflußgeschwindigkeit der Milch, dementsprechend auch die Belichtungszeit könne sich in den Apparaten heute noch unkontrollierbar ändern. Nach den ausgedehnten Erfahrungen von Degkwitz sei die Vita-Ray-Lampe an sich schon schwach und verliere beim Gebrauch sehr schnell an Wirksamkeit. Die Scheidtsche Apparatur sei bei ständiger Aufsicht und Eliminierung der zahlreichen Fehlerquellen zwar ausreichend, jedoch sei die Wirkung der mit der Schollischen Apparatur der Hanauer-Werke bestrahlten Milch rascher, sicherer und augenfälliger, jedoch auch nicht völlig zuverlässig.

Trotz der vielen der Milchbestrahlung anhaftenden Mängel würden wir die Zukunft dieser Methode für die Bekämpfung der Rachitis — vielleicht nach

¹ Noch nicht veröffentlicht.

entsprechendem Ausbau der Apparate und nach Verbilligung¹ — höher einschätzen, wenn nicht andere ebenso bequeme und zuverlässige Verfahren, mit Dosierungsmöglichkeit, zur Verfügung stehen würden. So könnte man außer der Milch andere Nahrungsbestandteile antirachitisch aufladen. Auch dieser Weg wurde von verschiedener Seite beschritten. Nacheinander wurden bestrahltes Eigelbpulver, später auch unter dem Namen Pleosoma im Handel [Brehme (171), auch Schultz - Rohr (1201), Buschmann (194), Jundell (800)], bestrahltes MilCHFett [Schultz - Maurmann (1301), Rohr - Schultz (1200)], bestrahlter Fleischextrakt [v. Hahn (559)], bestrahlter Orangensaft [Maslow - Shelling - Kramer (988)], bestrahltes Cholesterin [Heß (663), Hottinger (716), Parsons (1095), Vollmer (1471), Edelstein (312)] und mit Rücksicht auf ihren Cholesterin bzw. Ergosterinreichtum bestrahltes Hirnpulver [Heß (663)], bestrahlte Trockenhefe [Heß (663), Kirsch (820)], bestrahltes Hefefett [Hume - Smith - Smedley - Mac Lean (755, 756)], als zuverlässige, schon in kleineren Mengen, als Zusatznahrung — von tgl. 2 g (Cholesterin) bis etwa 10 g für die anderen Stoffe — wirkende Antirachitica empfohlen². Eine größere praktische Bedeutung haben indessen alle diese Präparate bisher nicht erlangt.

Mit der Entdeckung des Ergosterins als des spezifischen Provitamins war die Möglichkeit gegeben, ein besonders stark konzentriertes, sehr hoch aktives Präparat darzustellen. Dieser Weg wurde dann bald beschritten, und das bestrahlte Ergosterin, ausgehend von den bereits erwähnten tierexperimentellen Feststellungen, auch bei der menschlichen Rachitis und Osteomalacie angewandt. Diese ersten therapeutischen Versuche [Verfasser (552), kurz danach Beumer - Falkenheim (112)] sind nach Vereinbarung mit Windaus, der etwa 3 mg als die therapeutische Dosis bei Säuglingen ansah, mit Dosen von 1—4 mg ausgeführt worden. Bei Verwendung eines, wie man heute sagen darf, unvollständig, weil in trockenem Zustande zu kurz (30—60 Minuten) bestrahlten eigenen Ergosterinpräparates stellte sich jedoch in den Versuchen des Verfassers schon bei einer Dosis von 1 mg täglich der gewünschte Heileffekt nicht mit der erforderlichen Sicherheit ein. Daher sah sich Verfasser (522) genötigt, die Dosen für das Säuglings- und Kleinkindesalter mit 2—4 mg, für Erwachsene, auf Grund einer günstig verlaufenen Beobachtung bei einer Osteomalaciekranken, mit 10 mg täglich anzugeben. Diese nur für das besondere eigene Präparat gültigen Dosen sind dann in weiterer Folge von allen Nachuntersuchern auch für die Handelspräparate angewendet und anerkannt worden.

Die Zahl der einschlägigen Arbeiten und der diesen zugrunde liegenden Beobachtungen ist in den vergangenen Jahren eine fast unübersehbar große geworden [bei Frührachitis und Tetanie Prinke (1150), Hottinger (717, 720), Beck (73), Sachs (1235), Knöpfelmacher (839a), Vollmer (1472, 1473), Falkenheim (348), Völckers - Blum (1459), Conti (240), Lasch - Behrens (888), Strote (1389), Buschmann (194), Gehrt (440), Flesch (375), Wiedow

¹ Die zuverlässige Trockenmilch scheidet wegen ihrer Kostspieligkeit aus.

² Unbestrahlte Hefe ist in der Regel antirachitisch inaktiv [Pappenheimer - Mc Cann - Zucker (1087)]. Dagegen scheint unvorbehandeltes Mutterkorn bei seinem Wachstum im Freien allein schon durch die Sonnenstrahlen aktiviert zu werden [Compes (239), Mellanby - Surie - Harrison (1000)]. Hefe und Mutterkorn sind die besten Ergosterinträger.

(1517), Heß - Lewis (670), Bahl (48, 49), Aengenendt (21), Goldschmidt (476), Wiskott (1549), Langstein (883), Wurzinger (1556), Langer (879), Mansbacher (975), Cowell (245), Huguenin (738), Rohmer-Woringer-Andersen (1199), Genoese-Zalocco (443), Schippers (1272), Wilkes-Follett-Marples (1525), Karelitz (805), Aidin (25), Jundell (800), Schaferstein (1255), Aurnhammer - Kollmann (43), Sobel-Claman (1349); bei Spätrachitis und Osteomalacie — außer dem Verfasser (552) — Starlinger (1356), Hottinger (717, 720), Strote (1389), Knoflach (840), Goldstein (477), Sternberg (1375), Lasch (889); bei spontaner Beinschwäche des Huhnes v. d. Plank (1129)]. Es kamen verschiedene Präparate in Handel, unter denen in der Literatur hauptsächlich das Vigantol, ein deutsches, dann auch das Radiostol, ein englisches Erzeugnis zu nennen sind. Vereinzelt wurde auch über das deutsche Präformin, über das amerikanische Acterol und andere bestrahlte Ergosterinpräparate berichtet. Die einmütige Schlußfolgerung sämtlicher Autoren — ohne Ausnahme — geht dahin, daß das bestrahlte Ergosterin in den verschiedenen Handelspräparaten, zumindest sicherlich im meist geprüften Vigantol und im Radiostol, eine zuverlässige und rasche therapeutische und prophylaktische Wirkung bei der Rachitis und der Tetanie besitzt. Sie ist sämtlichen weiteren spezifisch-antirachitischen Verfahren überlegen, vielleicht nur die direkte Bestrahlungsmethode ist ihr gleichwertig. Der Heilungsvorgang in seiner Symptomatologie und in seiner zeitlichen Dauer entspricht bei der Ergosterinmedikation den besten Erfolgen der direkten Bestrahlung. Als notwendige Dosen, hauptsächlich für das Vigantol wurden — wie erwähnt — 2—4 mg, oft aber auch darüber [Vollmer (1473), Degkwitz und Mitarbeiter (55, 57), Gehrt (440), Mansbacher (975) bis 10 bis 20 mg], für das Radiostol etwas weniger (1—2 mg, Mansbacher u. a.) bezeichnet. Bei der Osteomalacie der Erwachsenen wurden in Übereinstimmung mit der ersten Beobachtung des Verfassers (552) 5—10 mg bestrahltes Ergosterin täglich als die erforderlichen und auch hier zuverlässig wirkenden Gaben angegeben.

Das bestrahlte Ergosterin wird in verschiedener Form, in der Praxis bisher ausschließlich peroral verabreicht. Experimentell ist auch eine parenterale Wirkung erwiesen [Vollmer (1473)], ebenso wie auch für die anderen spezifischen antirachitischen Mittel [Lebertran, Soames (1348), Stepp (1371), Eigelb, Heß (631, 632); bestrahltes Cholesterin, Heß-Weinstock (644), Vollmer (1471)]. Die parenterale Wirkung zeigt sich nicht nur bei subcutaner, sondern auch nach percutaner Zufuhr [Hume-Lucas-Smith (754), im Gegensatz zum nicht genügend begründeten ablehnenden Standpunkt von Vollmer (1473)].

Die perorale Zufuhr des bestrahlten Ergosterins erfolgt in ölicher Lösung oder in Pastillen, in Pillen (hier mit Kakaobuttergrundlage), denn nur in diesen Formen kann die schädliche zerstörende Wirkung des Luftsauerstoffes auf das antirachitische Prinzip des bestrahlten Ergosterins verhindert werden.

Nicht nur für die Therapie der Rachitis und verwandter Krankheiten, sondern auch für die Prophylaxe eignen sich die bestrahlten Ergosterinpräparate vorzüglich [Aengenendt (21), Hottinger (722), Aurnhammer - Kollmann (43), eigene Beobachtungen]. Zur Erzielung einer „unmerklichen“, „arztlosen“ Prophylaxe (Rietschel, Degkwitz) kann das bestrahlte Ergosterin an Stelle der üblichen, mehr als Medizin gewerteten Präparate, auch der Milch und zwar schon in den Vertriebsstellen, d. h. in den Molkereien, Milchküchen, die auch für die Milchbestrahlung in Betracht gekommen sind, zugesetzt werden [Adam

(13) u. a.]. Auch konstante Nahrungsbestandteile lassen sich durch Zusatz von bestrahltem Ergosterin antirachitisch aufladen, so Mehl [Degkwitz (263)], Keks [Vollmer (1474)], Margarine (Flury, allerdings nur in Tierexperimenten, 377). Die bisher vorliegenden Ergebnisse mit diesen Methoden sind noch nicht genügend zahlreich, auch zu wenig gesichert, um sich ein klares Bild über ihren Wert machen zu können. Hier müssen noch weitere Erfahrungen abgewartet werden. Als eine besonders aussichtsvolle Methode erscheint uns der Zusatz von bestrahltem Ergosterin zur Milch. Allein hier sind noch zahlreiche Schwierigkeiten zu beheben. Das bestrahlte Ergosterin muß mit der Milch gleichmäßig vermischt und ein Aufrahmen, insonderheit eine nachträgliche Konzentrierung des zugesetzten bestrahlten Ergosterins in der Rahmschicht unbedingt verhindert werden. Ölige Lösungen von bestrahltem Ergosterin sind hierfür ungeeignet, da sie sich in der Milch nicht gleichmäßig verteilen lassen. Mit wässrigen oder kolloidalen Aufschwemmungen von bestrahltem Ergosterin, so mit dem gerade als Milchzusatz empfohlenen bestrahlten Ergosterinpräparat [Adam (13), Kleinschmidt], dem Präformin (einer Lecithinsuspension) lassen sich diese Übelstände wohl beheben, allein sie sind nicht genügend haltbar. Eine Konstanz im antirachitischen Titer der mit Präformin behandelten Milch, was für die Praxis unbedingt zu erfordern wäre, ist so über längere Zeit mit der gleichen Stammlösung nicht gewährleistet. Nach Behebung dieser Schwierigkeiten könnte die mit bestrahltem Ergosterin versetzte Milch bei der Prophylaxe der Rachitis, zumindest in größeren Städten mit mehr oder minder zentralisiertem Molkereiwesen, eine noch wichtige Rolle spielen und dann auch die Milchbestrahlungsmethode völlig verdrängen, wohl allein schon aus dem Grunde, da sie die Milch in ihrem natürlichen, frischen Zustande beläßt und in keiner Weise denaturiert.

Angesichts der zahlreichen, auch in den Einzelheiten fast völlig übereinstimmenden Urteile darf heute die prophylaktische und therapeutische Heilwirkung des bestrahlten Ergosterins bei der Rachitis, Osteomalacie und verwandten Zuständen als völlig gesichert gelten. Nichtsdestoweniger scheint sich in der letzten Zeit auch bei dem bestrahlten Ergosterin der übliche, aus der Geschichte der Heilkunde sattsam bekannte (vgl. Salvarsan) wellenförmige Entwicklungsgang eines neueingeführten, mit großen Erwartungen umgebenen Mittels zu wiederholen. Nach dem ersten Wellenberg, nach der ersten meist uneingeschränkten Begeisterung, stellt sich zur Zeit die absteigende Linie, vielleicht sogar schon das Wellental ein. Die hohe, in der Größenordnung der verwandten Dosen an Hormone erinnernde Wirksamkeit des bestrahlten Ergosterins wird auch heute nicht in Abrede gestellt. Die Kritik richtet sich vielmehr gegen die drohende Gefahr von Schädigungen, der nach Zufuhr von bestrahltem Ergosterin auf Grund experimenteller Untersuchungen der tierische und nach vereinzelt Beobachtungen auch der kindliche Organismus, dieser sogar bei therapeutischer Dosierung des bestrahlten Ergosterins, ausgesetzt sein soll. Hiermit berühren wir

die Frage der Hypervitaminose.

Als erster berichtete im Juli 1927 Pfannenstiel (1116) über Gewichtsabnahme, schwere allmählich zum Tode führende kachektische Erscheinungen

bei halbwüchsigen Kaninchen, die mit bestrahltem Ergosterin in Form des Handelspräparates Vigantol behandelt wurden. Nach einer späteren Veröffentlichung (1117) tritt dieses von Pfannenstiel bereits als Hypervitaminose bezeichnete Vergiftungsbild bei Kaninchen auch schon nach geringen Dosen von Vigantol (täglich 1—2 Tropfen) ein. Die Erkrankung der Tiere äußerte sich nach Pfannenstiel zunächst in einem Nachlassen der Freßlust,



Abb. 24. Schwer sklerotisch veränderte Gefäße bei Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin. (Kreitmair-Hintzelmann, 864.)

in Abmagerung und Gewichtsabnahme, das Fell der Kaninchen wurde struppig und es stellten sich zuweilen schwere Durchfälle ein. Wurde die Vigantoldarreichung ausgesetzt, so verschwanden alle diese Krankheitssymptome wieder nach Ablauf von etwa 1 Woche. Erneute Verabreichung von Vigantol ließ sie jedoch wieder in Erscheinung treten. Kontrollversuche mit unbestrahltem Ergosterin oder mit gewöhnlichem Öl verliefen negativ. Als das konstanteste Symptom der Hypervitaminose bezeichnet Pfannenstiel die Gewichtsabnahme.

Über besonders eingehende Untersuchungen zur Frage der Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin haben Kreitmair-Moll (862) sowie Kreitmair-Hintzelmann (864) noch vor der 2. ausführlichen Mitteilung Pfannenstiels berichtet. Als Versuchstiere wurden verwendet weiße Maus, weiße Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Katze, Hund, Ziege, Huhn und Axolotl. Im Laufe dieser Versuche konnte zunächst in Bestätigung der Beobachtungen Pfannenstiels gezeigt werden, daß aktiviertes Ergosterin in für die verschiedenen Tiere jeweils charakteristischen Minimaldosen zu einer Allgemeinschädigung, zu fortschreitender, tödlicher Kachexie, sowie — dies bedeutete einen völlig neuen Befund und erregte allgemein großes Aufsehen — zu mehr oder minder starken sklerotischen Organ-

veränderungen, d. h. zu Kalkablagerungen in den verschiedenen Organen, so in den Arterien, Nieren, in der Leber usw. führen kann. Am empfindlichsten erwies sich die Katze, aber auch weiße Maus und weiße Ratte, sowie Kaninchen, Hund, reagierten schon auf relativ geringe Gaben von bestrahltem Ergosterin (Vigantol) mit toxischen Erscheinungen. Beim Huhn konnte keine Reaktion gesehen werden, ebensowenig beim Kaltblüter (Axolotl).

Die pathologisch-anatomischen Organveränderungen bestanden nach Kreitmair und seinen Mitarbeitern (862, 864) vor allem „in einer außerordentlich reichlichen Ablagerung von Kalk an disponierten Stellen, besonders an und in der Gefäßwand, der Herzmuskulatur, der Magenwand, den Lungen, den Nieren und der Interkostalmuskulatur. Die großen Gefäße, aber auch kleine waren häufig zu starren Röhren umgewandelt (Abb. 24).

Besonders verändert war meistens der Arcus aortae mit zahlreichen Verdickungen der Intima (Abb. 25). Die Karotiden waren oft mit vielen plattenartigen Einlagerungen durchsetzt. Die Aorta abdominalis, kleinere und größere Bauchgefäße, Nierenarterien usw. waren sklerotisch. . . Es ist jedoch nicht immer eine universelle Verkalkung zu finden. Sehr häufig ist die Aorta abdominalis ohne Befund, während sich in der Aorta thoracalis Verkalkungen finden.“ In den Venen kommen Kalkablagerungen nicht vor. Histologisch besteht die erste Veränderung der Gefäßsklerose in einer herdförmigen Auflockerung der inneren Media



Abb. 25. Sklerose des Arcus aortae bei einer mit hohen Dosen bestrahlten Ergosterins gefütterten Katze. (Kreitmaier-Hintzelmann, 864.)

mit späterer Kalkeinlagerung, d. h. weder eine Nekrose einzelner Wandabschnitte wie beim Typ der Adrenalinarteriosklerose, noch eine primäre Fettansammlung unter der Intima wie bei der Cholesterinarteriosklerose [vgl. auch Wenzel (1510)]. Bezüglich der übrigen Organe neigen besonders die, deren Gewebssäfte durch Ausscheidung saurer Substanzen eine alkalische Reaktion haben oder die sonst funktionell disponiert erscheinen, zu Kalkablagerungen, so die Lungen, die Magenschleimhaut, die Nieren u. a. — in Analogie zum Verhalten dieser Organe beim bekannten Vorgang der Kalkmetastase [Virchow (1457)].

Die Kalkansammlungen in der Magenschleimhaut können derart an Ausdehnung gewinnen, daß von den Drüsen nichts mehr zu erkennen ist (Abb. 26). Die Nieren sind meistens geschrumpft; Verkalkungen finden sich nicht nur um die Tubuli contorti angelagert, sondern

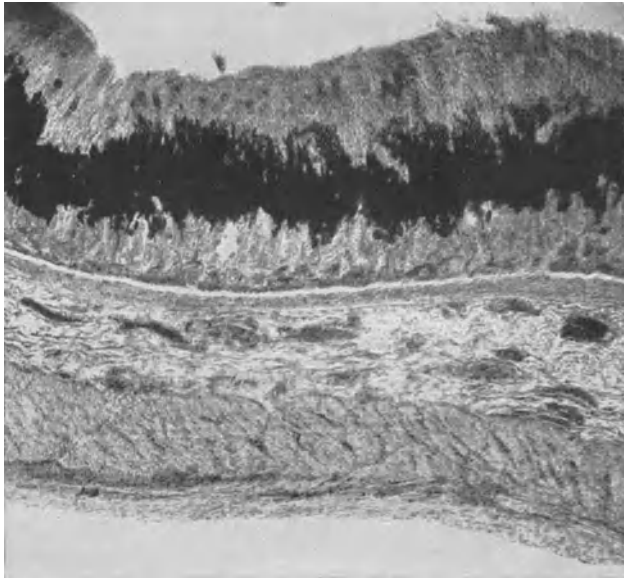


Abb. 26. Kalkansammlung in der Magenschleimhaut. (Kreitmair-Hintzelmann, 864.)

auch relativ häufig in den Glomerulis (Abb. 27). Die Milz ist häufig atrophisch, die Nebennieren mit Kalkherden, die Leber mit nekrotischen Bezirken durchsetzt. Die Schleimhaut

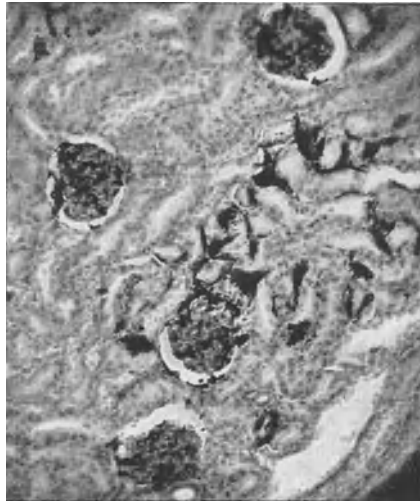


Abb. 27. Kalkeinlagerungen in der Niere. (Kreitmair-Hintzelmann, 864.)

des Dünndarms ist oft hämorrhagisch entzündet und zeigt Geschwürbildung. Von besonderem Interesse ist auch das Verhalten des Knochensystems nach langdauernder Behandlung mit sehr hohen Gaben von Vigantol. Hier kann gar nicht selten eine echte

Erweichung der Knochen, besonders der Rippen, wohl aus Ausdruck der metastatischen Verlagerung des Kalkes von den Knochen in die anderen Organe, nachgewiesen werden (vgl. wiederum Virchow). Geringe Dosen von bestrahltem Ergosterin führen demnach bei Rachitis zu Kalkeinlagerung in die Knochen, höhere Dosen bei Normalen zu Kalkmobilisierung aus dem Skelet.

Die therapeutische Wirkungsbreite des bestrahlten Ergosterins ist bei Tieren sehr groß: so genügt z. B. zur Heilung der Rachitis bei der Ratte in der Regel 0,1 γ , während die toxische Dosis höher als 1000—5000 γ ist; die Beinschwäche der Hühner wird schon durch $\frac{1}{100}$ mg geheilt, während eine Vergiftung auch mit 50 mg noch nicht zu befürchten ist. Hier erhebt sich indessen die weitere wichtige Frage, ob die bei diesen tierexperimentellen Studien als toxisch erkannten Minimaldosen bei einer rechnerischen, rein auf die Gewichtseinheit bezogenen Übertragung auf den kindlichen oder erwachsenen Organismus dafür sprechen würden, daß die beim Säugling, Kind und Erwachsenen verwendeten prophylaktischen und therapeutischen Gaben von bestrahltem Ergosterin von der zunächst rechnerisch ermittelten toxischen Schwellendosis doch nicht mehr sehr entfernt seien. Kreitmair und Moll möchten diese Frage verneinen, indem sie die Dosis (5 mg), die zur „Hypervitaminose“ der besonders empfindlichen Katze führt, auf das Gewicht des erwachsenen Menschen übertragen und auf diese Weise zu dem Ergebnis kommen, daß mehr als 100 mg bei täglicher Verabreichung zur Vergiftung nötig wären. Die übliche Heildosis beträgt 5—10 mg. Würde man jedoch, wie dies auch von Wiskott (1549) mit Recht gegen Kreitmair und Moll eingewendet wurde, die für die Katze gültige toxische Schwellendosis von 5 mg auf den Säugling, das Kleinkind übertragen und zu den für diese Altersklassen gebräuchlichen Vigantolgaben (1—5, sogar 10 mg pro die) in Beziehung bringen, so dürfte fast die volle Wirkungsbreite aufgehoben sein. Die Heildosen würden sich nach dieser Berechnung unmittelbar in der Nähe der toxischen Schwellendosis bewegen.

Degkwitz und seinen Mitarbeitern (55, 56) gebührt das Verdienst, unabhängig von den tierexperimentellen Befunden zuerst die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit von Schädigungen nach Zufuhr von bestrahltem Ergosterin auch beim kindlichen Organismus hingelenkt zu haben.

Leichte unspezifische Zwischenfälle, wie Durchfälle, Erbrechen nach Verabreichung von Vigantol sind schon früher von mancher Seite gemeldet worden [v. Pfaundler (1122), Wiskott (1549)]. Degkwitz und seine Mitarbeiter berichten aber über spezifische, schwerer wiegende Vigantolschädigungen, die sie bei einer Reihe mit Vigantol behandelter tuberkulöser Kinder zu beobachten Gelegenheit hatten und die sich nach ihrer Ansicht vornehmlich in Form einer besonderen Nierenstörung zeigte hatten. Hyaline, granulierte Zylinder, inkonstant Eiweiß, Leukocyten im Urin, eine mittels Funktionsprüfung nachweisbare komplexe Schädigung des vasculär-glomerulären Anteils, sowie der Tubuli, weiterhin Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, zunehmende Blässe, als durch die Nierenstörung verursachte allgemeine Symptome zeichneten das von Degkwitz und seinen Mitarbeitern beobachtete Krankheitsbild der Vigantolschädigung aus. Die toxische Nebenwirkung des Vigantols muß nach Ansicht dieser Autoren auf Zersetzungsprodukte aus aktiviertem Ergosterin oder seinem Lösungsmittel (Öl) und nicht auf den spezifischen, die tuberkulösen Veränderungen sogar günstig beeinflussenden Rachitisschutzstoff zurückgeführt werden. Bei Durchsicht der Protokolle fällt jedoch auf, daß die von Degkwitz, Bamberger und Spranger (55, 56) beobachteten sicheren Vigantolschädigungen nur nach übermäßig hohen Vigantoldosen (20—30 mg täglich bei Kindern im Alter von 1—11 Jahren) oder wenn nach kleinen Dosen (5—10 mg), so nur bei bereits mit hohen Dosen vorbehandelten Kindern zur Beobachtung gekommen sind, und somit die Möglichkeit einer Hypervitaminose d. h. einer spezifischen, durch Überdosierung erzeugten Vergiftung mit

bestrahltem Ergosterin als solchem nicht a limine abgelehnt werden kann. Allerdings hat schon Degkwitz gegen diese Annahme einen zunächst sehr plausibel erscheinenden Einwand erhoben: Eine echte „Hypervitaminose“ kann nach seiner Meinung nicht vorliegen, denn bei Verwendung des englischen bestrahlten Ergosterinpräparates, des Radiostols, sind Zwischenfälle auch bei tuberkulösen Kindern nie vorgekommen. Da hierzu indessen Protokolle bisher nicht mitgeteilt wurden, so ist es nicht ersichtlich, ob die verwendeten Radiostoldosen in ihrer Höhe den toxisch wirkenden Vigantolgaben tatsächlich entsprechen haben: Nach neueren Feststellungen sind die dazu erforderlichen 20–30 mg bestrahlten Ergosterins erst in 25–40 ccm (!) Radiostol enthalten.

Die letztere Einschränkung gilt auch für die Behauptung Adams (13), wonach das Präformin im Gegensatz zu Vigantol, das auch nach seiner Behauptung gelegentlich zu Nierenreizung, Erbrechen, Anlaß geben kann, keinen toxischen Nebeneffekt aufweist. Auch hier fehlt zunächst die Feststellung, ob die verwendeten Vigantol- und Präformin-gaben biologisch gleichwertig waren.

* Eine neue entscheidende Note in die Diskussion über die Frage der toxischen Wirkung des bestrahlten Ergosterins brachten die Untersuchungen von A. F. Heß. Dem verdienten amerikanischen Forscher gelang es in Gemeinschaft mit Lewis (670) zu zeigen, daß das bestrahlte Ergosterin sowohl in Form des Vigantols wie des amerikanischen Präparates Acterol bei Kindern bereits bei einer bisher als die Norm geltenden Dosierung und sogar darunter, bei 0,5 bis 5,0 mg täglich, schon in kurzer Zeit (in 50–80, ja gelegentlich in 7–10 Tagen) zu einer Hypercalcämie führen kann, bei nicht rachitischen, prophylaktisch behandelten Säuglingen sogar ausnahmslos zu einer mehr oder minder starken Hypercalcämie führt. Diese Hypercalcämie bleibt in der Regel zunächst latent, tritt klinisch nicht in Erscheinung. In anderen Fällen — Heß und Lewis haben 2 solche Zwischenfälle beobachtet — können jedoch im weiteren Verlauf Symptome manifest werden, die in ihrer Gesamtheit völlig dem Vergiftungsbild gleichen, das man bei der durch hohe Epithelkörperchenhormongaben (Collip) erzeugten Hypercalcämie antreffen kann: Appetitlosigkeit, Blässe, Erbrechen, Gewichtsabnahme sind die Kardinalsymptome, die Nierenreizung in der von Degkwitz und seinen Mitarbeitern beschriebenen Art ist nur eine sekundäre, inkonstante Begleiterscheinung.

Hier liegt auch der Hauptunterschied in den Anschauungen von Degkwitz und Heß. Während Degkwitz die Vigantolschädigung auf eine toxische unspezifische Nierenreizung mit allgemeinen Sekundärsymptomen bezieht, erblickt Heß in ~~ihnen~~ ^{ihnen} den Ausdruck einer übergeordneten Kalkstoffwechselstörung, der Hypercalcämie, mit manifesten Allgemeinsymptomen und mit einer inkonstanten Nierenreizung. Angesichts der engen Zusammenhänge zwischen Rachitisschutzstoff und Kalkhaushalt glaubt Heß die Hypercalcämie als das Merkmal einer echten Hypervitaminose auffassen zu müssen und neigt somit zu der Ansicht von Pfannenstiel, Kreitmair-Moll und Kreitmair-Hintzelmann. Es mutet in der Tat unwahrscheinlich an, daß unspezifische toxische Zersetzungsprodukte des Ergosterins, oder — wie dies von vielen Seiten diskutiert wurde — allein des Lösungsmittels, des Öles eine so charakteristische und spezifische Stoffwechselstörung, wie die Hypercalcämie verursachen sollen.

Mit den Feststellungen von Degkwitz, insbesondere von Heß, hat die Frage nach dem Wesen der Vigantolschädigung eine erhebliche praktische Bedeutung gewonnen. Denn würden bereits Dosen von täglich 0,5–1,0 mg

bestrahlten Ergosterins, wie dies von Heß und Lewis behauptet wird, beim Säugling gesetzmäßig zu einer Hypercalcämie, d. h. zu einem auch ohne klinische Manifestationen unerwünschten pathologischen Zustand führen, so dürften diese Dosen, die die im Gebrauch stehenden erheblich unterschreiten, weder für die Prophylaxe noch für die Therapie mehr in Betracht kommen. Die heute übliche Dosierung des bestrahlten Ergosterins müßte sogar nicht nur als überflüssig, sondern als gefährlich hoch bezeichnet werden. Die Gegenüberstellung der in den ersten Versuchen des Verfassers mit dem eigenen Präparat festgestellten therapeutischen Minimaldosis von $\frac{1}{500}$ — $\frac{1}{1000}$ mg pro die und Ratte, zu den später bei stark verbesserter Bestrahlungstechnik erreichten Grenzdosen von $\frac{1}{10\,000}$, ja $\frac{1}{100\,000}$ mg ließ es tatsächlich nicht unwahrscheinlich erscheinen, daß die vermutlich gleichfalls unter sehr günstigen Bedingungen bestrahlten Handelspräparate infolge der mechanischen Übernahme der vom Verfasser für ein völlig anderes Präparat ermittelten Dosen in der Kinderpraxis wahrscheinlich überdosiert werden.

Für die Verwendung des bestrahlten Ergosterins bei der Rachitistherapie und Prophylaxe war es somit unumgänglich notwendig, die unterste toxische Dosis des bestrahlten Ergosterins festzustellen und im besonderen die Angaben von Heß und Lewis von der schädlichen Wirkung bereits so niedriger Gaben wie 0,5—1,0 mg an einem größeren Material zu überprüfen. In zu diesem Zwecke angestellten eigenen Versuchen (556) ließ es sich zeigen, daß selbst bei sehr langdauernder Zufuhr von niedrigen Dosen (1—3 mg bestrahltes Ergosterin in Form des Vigantols oder der Vigantoldragées) Säuglinge Schädigungen oder auch nur die Andeutung einer solchen nicht zeigten. Im Gegensatz zu Heß und Lewis konnte auch in keinem Falle eine Serulkalkserhöhung, gleichsam als Zeichen einer latenten Schädigung beobachtet werden. Diese Dosen dürften demnach unterhalb der toxischen Schwelle liegen. Erst bei Zufuhr höherer Dosen (5—10 mg bestrahltes Ergosterin) in Form des Vigantols konnte sich Verfasser von der Richtigkeit der Angaben von Degkwitz und von Heß (und ihren Mitarbeitern) überzeugen.

Im folgenden sollen einige beigefügte Kurven die Klinik solcher Fälle illustrieren [Verfasser (556)].

Die Kurve 1 (Abb. 28) ist besonders eindrucksvoll. Hier handelte es sich um einen jungen Säugling, der entweder in den allerersten Lebenstagen oder — bei nicht nachweisbarem Lungenbefund — noch ante partum von der tuberkulösen Mutter infiziert und kurz nach der Geburt in die Klinik eingeliefert wurde. Bei normaler Ernährung gedieh das Kind erst monatelang äußerst zufriedenstellend; die Tuberkulose machte außer einer wiederholt positiven Tuberkulinreaktion keine Erscheinungen. Täglich 2,0—3,0, ja 4,0 mg bestrahltes Ergosterin (Vigantolöl) wurden ebenfalls ohne die geringste Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens lange Zeit ausgezeichnet vertragen. Erst bei einer weiteren Erhöhung der Vigantolgaben auf täglich 8 mg traten nach kurzer Zeit bedrohliche Symptome auf: Appetitlosigkeit, Erbrechen, Blässe, kontinuierlich starke Gewichtsabnahme ohne Durchfälle, positives Urinsediment (Leukocyten, Zylinder), kein Fieber, mithin ein Komplex, der völlig dem von Degkwitz und seinen Mitarbeitern beschriebenen gleicht. Allerdings beherrschte in diesem Falle weniger die Nierenreizung, als die allgemeine Schädigung das Krankheitsbild. Aussetzen der Vigantolmedikation führte in ganz kurzer Zeit völlige Heilung herbei.

Die Kurve 2 (Abb. 29) zeigt zunächst ein ungestörtes Bild: Zufriedenstellende Gewichtszunahme, normaler Serulkalkspiegel in den ersten 2 Monaten der Vigantolbehandlung, bei der hohen täglichen Zufuhr von 10 mg bestrahltes Ergosterin. Nach Ablauf von 2 Monaten bleiben Gewichtszunahmen aus, die Gewichtskurve weist sogar eine leichte aber deutliche Neigung

zur Senkung auf. Gleichzeitig scheint der Serumkalkspiegel sehr labil geworden zu sein. Am 17. IX. 12,4 mg% Ca, später wieder normale Ca-Zahlen. Nach weiteren 2 Monaten treten verschiedene charakteristische Symptome auf. Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe,

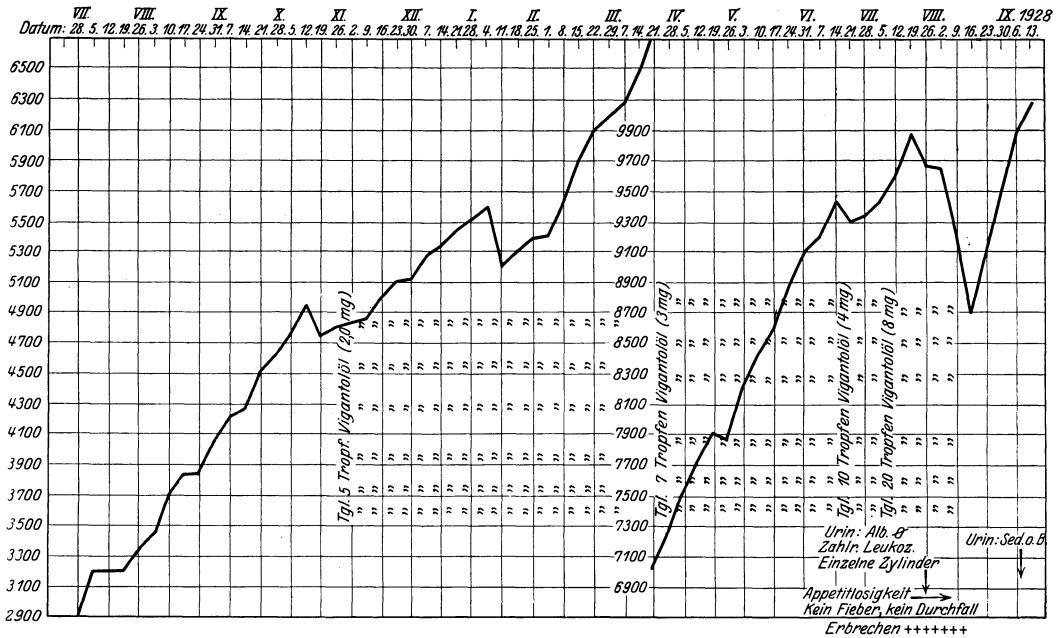


Abb. 28.

Nierenreizung und diesmal eine besonders starke Hypercalcämie von 14,8 mg. Aussetzen der Vigantolzufuhr bewirkte wiederum eine rasche Restitution ad integrum, auch die Hypercalcämie wich rasch normalen Werten.

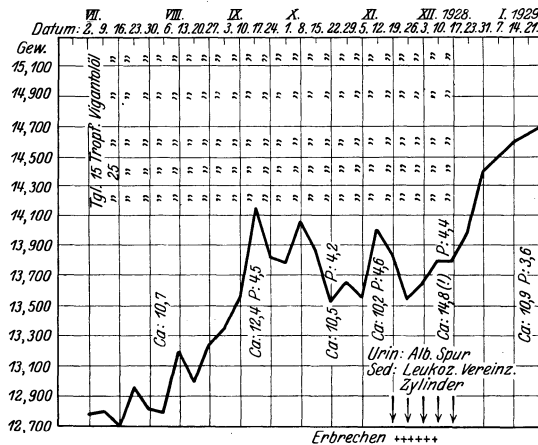
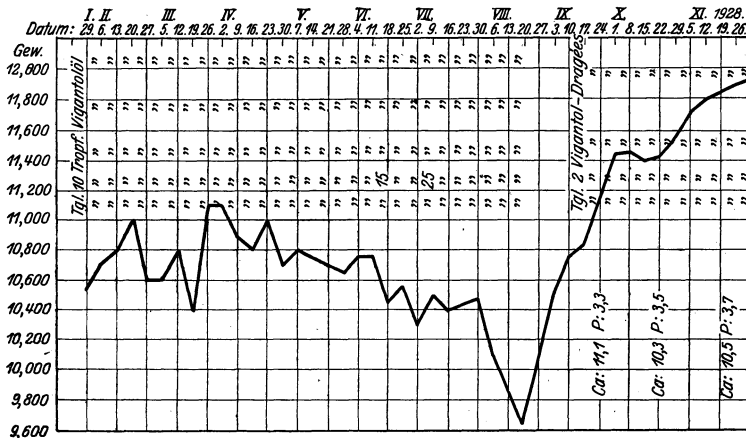


Abb. 29.

Ähnliche Verhältnisse jedoch ohne Zeichen einer Nierenreizung fanden sich auch bei den auf den Kurven 3 (Abb. 30) und 4 (Abb. 31) wiedergegebenen Fällen. Daß auch hier die Gewichtsabnahme und die übrigen Allgemeinsymptome mit Recht als Zeichen einer Vigantolschädigung

aufgefaßt werden mußten, beweist am schlagendsten das rapide Ansteigen der Gewichtskurve, bei gleichzeitiger Besserung des Allgemeinzustandes, nach Aussetzen der Vigantolmedikation.

Die bereits von verschiedenen Seiten geäußerte Vermutung [s. Degkwitz (55, 56), Wiskott (1549) u. a.], wonach die Vigantolschädigung in erster Linie auf die toxische



übrigen Befunde einer Vigantolschädigung kehrten nicht wieder, der Serumkalkspiegel blieb dauernd innerhalb der normalen Grenzen. Nicht ganz so im Fall 4. Hier erfolgte nach einer anfänglich günstigen Beeinflussung des Allgemeinzustandes auch in der „Dragéesperiode“ eine allerdings verhältnismäßig sehr spät eintretende Abflachung der Gewichtskurve mit leichter Hebung des Serumkalkspiegels und mit angedeuteter Nierenreizung.

Der Fall 3 (Abb. 30) und weitere ähnliche Fälle, zum Teil auch der Fall 4 (Abb. 31) sprechen dafür, daß die Vigantoldragées auf den gleichen deklarierten Gehalt von bestrahltem Ergosterin bezogen — zumindest in der vom Verfasser verwandten Serie — weniger toxisch waren, als das Vigantol in ölicher Lösung. Diese unterschiedliche Wirkung der Vigantoldragées und des Vigantolöls schien zunächst in Übereinstimmung mit der von Degkwitz verfochtenen These, für die Gegenwart unspezifischer toxischer Zersetzungsprodukte im Öl zu sprechen. Genaue Titerbestimmungen führten jedoch zu einer viel einfacheren und eindrucksvolleren Erklärung. Die biologische Wertigkeit der Vigantoldragées erwies sich in Rattenversuchen geringer als man es nach ihrem deklarierten Gehalt an aktiviertem Ergosterin erwarten mußte. Die Vigantoldragées der verwandten Serie waren etwa 5—10mal schwächer als die Vigantolölproben. So wird uns ihre schwächere und nicht völlig negative Wirkung bei Überdosierung verständlich. Würden die Vergiftungserscheinungen nach Vigantolzufuhr allein durch toxische Zersetzungsprodukte des Ölvehikels beruhen, so dürfte eine Vergiftung mit Vigantoldragées, die kein Öl enthalten, auch bei stärkster Überdosierung nicht auftreten, was jedoch nicht zutrifft.

Zusammenfassend geht aus den bisher ausführlich erörterten Untersuchungen des Verfassers in Übereinstimmung mit Degkwitz und Heß und ihren Mitarbeitern hervor, daß Schädigungen nach Zufuhr von bestrahltem Ergosterin auch bei Kindern vorkommen können. Sie zeichnen sich jedoch weniger durch eine Nierenstörung, als durch Allgemeinsymptome aus, unter denen der Gewichtsstillstand, oder sogar die Gewichtsabnahme (meist ohne begleitende Durchfälle) als Prodromalerscheinungen die größte Bedeutung besitzen. Die von Heß und Lewis in solchen Fällen beschriebene Hypercalcämie als übergeordnete Bedingung des Vergiftungsbildes, das in seiner Gesamtheit an den von den Überdosierungen mit dem Collipischen Epithelkörperchenhormon her bekannten hypercalcämischen Zustand erinnert [s. Brehme-Verfasser (172)], konnte auch Verfasser in einigen Fällen, einmal mit 17,8 mg Ca ebenfalls feststellen. Die erwähnten klinischen Allgemeinsymptome als Prodromalerscheinungen vermögen indessen, auch in völliger Analogie zu den Tierversuchen von Pfannenstiel, Kreitmair und seinen Mitarbeitern, diagnostisch mindestens die gleichen Dienste zu leisten, wie die schwerer zu ermittelnde Hypercalcämie. Für die Gegenwart unspezifischer toxischer, sekundär entstandener, vom antirachitischen Prinzip unabhängiger Zersetzungsprodukte, erbrachten die Versuche des Verfassers keine verwertbare Stütze. Andererseits gestatten sie aber auch eine strikte eindeutige Ablehnung dieser Annahme als einer neben der erwiesenen Hypervitaminose bestehenden Möglichkeit nicht. Eine weitere Klärung kann nur von der Fortführung der tierexperimentellen Reihenuntersuchungen erwartet werden, dies um so mehr, als in der Klinik nach dem Aufdecken der Gefahrquellen eine Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin im Interesse der Kinder unbedingt vermieden werden muß.

Schädigungen mit bestrahltem Ergosterin kamen bei Kindern auch bei der bisher üblichen Dosierung nur selten vor. Auch bei hohen Gaben — wir erinnern nur an die Arbeiten von Gehrt, Vollmer, Mansbacher — brauchen Überdosierungssymptome nicht gesetzmäßig aufzutreten. Ein Hinweis auf die konstitutionell verschiedene Empfindlichkeit verschiedener Kinder. Außer den Arbeiten von Degkwitz, Heß und ihren Mitarbeitern, von Adam (13), vom Verfasser, finden wir noch bei Langstein (883), bei Bernheim - Karrer-Zaruski (99)¹ vereinzelt Angaben über Vigantolschädigungen. Gleichzeitig und unabhängig von Heß hat übrigens bereits Lasch (889) über Serumkalksteigerungen, auch Hypercholesterinämie nach Zufuhr von bestrahltem Ergosterin bei osteomalacischen oder knochengesunden Erwachsenen berichtet. Die zur Verwendung gelangten Vigantoldosen waren jedoch wiederum außergewöhnlich hoch. Überdies war die Zahl der beobachteten Serumkalk erhöhungen eine anteilmäßig sehr geringe; Schädigungen kamen überhaupt, auch bei erhöhtem Serumkalkspiegel, nicht zur Beobachtung. Aus dem Umstand, daß er unter 2 Fällen von klinischer Vigantolschädigung eine Hypercalcämie nur in einem Falle feststellen konnte, glaubt Bamberger unter Aufrechterhaltung der Degkwitzschen Theorie von der unspezifischen Vergiftung, die „Hypercalcämietheorie“ und damit auch den Hypervitaminosecharakter der Vigantolüberdosierung ablehnen zu können. Gegen diese Stellungnahme läßt sich jedoch einwenden, daß 1. der spezifische Charakter der Vigantolschädigung in dem einen, ohne Hypercalcämie verlaufenden Fall von Bamberger-Verfasser nicht über jeden Zweifel erhaben erscheint, und 2. daß die Hypercalcämie bei Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin nur das letzte, augenfälligste Glied in der Kette verschiedener mit dem intermediären Kalkstoffwechsel zusammenhängender Reaktionen darstellt. Auch nach Zufuhr von Epithelkörperchenhormon können Allgemeinsymptome wie Blässe, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall noch ohne begleitende Hypercalcämie, aber bei bereits nachweisbarer Veränderung des Kalkstoffwechsels beobachtet werden [Brehme-Verfasser (172)]. Die gleichen Verhältnisse könnten auch bei Vigantolüberdosierung obwalten. In diesem Sinne dürften auch die Stoffwechselversuche von Kroetz (867), Hottinger (723) an gesunden Erwachsenen und Kindern gedeutet werden: Zufuhr von bestrahltem Ergosterin in relativ hohen Dosen bewirkt bei Gesunden, im Gegensatz zu Rachitikern, eine stark erhöhte Kalkausscheidung, vornehmlich durch die Nieren, noch ohne nachweisbare Serumkalkerhöhung. Diese verschlechterte Kalkbilanz dürfte, ebenso wie beim Colliphormon auf einer Kalkausschwemmung aus den Knochen beruhen [Heß-Weinstock - Rivkin (672a)]. Fehlen der Hypercalcämie spricht somit nicht gegen die spezifische Wirkung des bestrahlten Ergosterins auf den Kalkstoffwechsel.

Die letzte, wenn auch indirekte Stütze für die Richtigkeit der Anschauung, daß die Schädigungen mit bestrahltem Ergosterin in erster Linie, wenn nicht ausschließlich Überdosierungserscheinungen darstellen, erblicken wir in dem Parallelismus zwischen schädigender Wirkung eines bestrahlten Ergosterinpräparates einerseits und seiner biologischen Wirkung andererseits. Dies wurde bei Kindern am Beispiel der Vigantoldragées und des Vigantolöls gezeigt

¹ Nach Feer (353) und Bernheim - Karrer (98, 99) sollen hohe Vigantoldosen zu Pigmentierungen in der Haut führen.

[Verfasser (556)]. Die weitere Prüfung der Frage erfolgte dann durch Tierexperimente.

Die ersten Feststellungen von Pfannenstiel, Kreitmair - Moll, Kreitmair - Hintzelmann wurden zunächst von einer Reihe weiterer Autoren [Wenzel (1510), Selye (1311), Fischl - Epstein (368), Collazo - Rubino - Varela (223)] bestätigt. Klein (821) sah nach hohen Dosen bestrahlten Ergosterins auch bei Ratten Hypercalcämie, Behrendt - Berberich (82), Handovsky (572) Hypercholesterinämie auftreten. Die von Selye (1310) beschriebene blutgerinnungsfördernde Wirkung des bestrahlten Ergosterins dürfte ebenfalls mit der Hypercalcämie zusammenhängen.

Die Angabe von Dixon - Clifford Hoyle (277), daß das englische bestrahlte Ergosterinpräparat das Radiostol, auch bei hohen Dosen keine sklerosierende Wirkung und mit Ausnahme von Wachstumshemmungen auch keinen stark toxischen Effekt entfaltet, konnte in der Folge widerlegt werden [Harris - Moore (574, 575, 575a), Scheunert - Schieblich (1268), Heubner - Holtz (676a)]. Nach hohen Radiostoldosen trat bei Tieren das gleiche Vergiftungsbild in Erscheinung, wie nach anderen bestrahlten Ergosterinpräparaten. Auch das von Adam (13) als ungefähr befundene Präformin vermag bei entsprechender Dosierung bei Tieren Schädigungen, Sklerose hervorzurufen [Heubner (675), Scheunert - Schieblich (1268)]. Sehr wichtig und für unsere Fragestellung als entscheidend zu bezeichnen sind die Feststellungen dieser Autoren, daß die sklerosierende Fähigkeit dieser Präparate geringer sei, als die des Vigantols, daß aber andererseits auch ihre antirachitische Heilkraft hinter der des Vigantols etwa in derselben Größenordnung zurückbleibe [s. auch Verfasser (556)]. Die Erzeugung von Schädigungen, von sklerotischen Veränderungen durch ein bestrahltes Ergosterinpräparat scheint demnach mit seinem Gehalt an aktivem Rachitisschutzstoff in direkter Proportion zu stehen.

Dieser nach dem Gesagten auch experimentell gut gestützten Anschauung wurde von Hottinger (724) sowie von Simonnet und Tanret (1343) entgegengehalten, daß übermäßig lange, bis zur Inaktivierung bestrahlte Ergosterinpräparate noch toxisch und zwar nicht sklerosierend, sondern bloß unspezifisch kachektisierend wirken. Allein die von Simonnet - Tanret angeführten experimentellen Belege erweisen sich bei einem genaueren Studium kaum als stichhaltig; Hottingers Angabe erfolgte bisher nur im Rahmen einer nicht detaillierten Diskussionsbemerkung. Demgegenüber gelang es Harris - Moore (575, 575a) in eingehenden Untersuchungen zu zeigen, daß „überbestrahlte“ Ergosterinpräparate wenn antirachitisch, so auch toxikologisch inaktiv sind. Da bei langdauernder Bestrahlung des Ergosterins in erster Linie Oxydationsprodukte (Ergosterinperoxyd usw.) entstehen, so ist auch der Befund von Heubner - Holtz (676) von Wichtigkeit, wonach einem bestrahlten oder unbestrahlten Ergosterinperoxyd weder eine antirachitische noch eine toxische Wirkung zukommt. Wir sehen also, all diese tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen lassen sich auf den gleichen Nenner bringen: Der Rachitisschutzstoff vermag bei hohen Dosen eine toxische Wirkung zu entfalten und auf diese Weise das Krankheitsbild einer spezifischen Hypervitaminose zu erzeugen.

Diese Theorie trifft nicht allein für die bestrahlten Ergosterinpräparate, sondern auch für sämtliche antirachitische Mittel und Verfahren zu. Die bereits

von Takahashi (1402—1405) und seinen Mitarbeitern lange vor der Entdeckung des bestrahlten Ergosterins als Vitamin-A-Schädigung gedeuteten toxischen Symptome bei mit einem Lebertrankonzentrat behandelten Tieren, ebenso die von Agduhr (22—24), Jundell (802), [vgl. auch Höjer (695)] bei Tieren und die von Malmberg (972) sogar bei Kindern (bei 2 Frühgeburten) nach relativ hohen Lebertrandosen beobachteten Gewebe-Organschädigungen (Nekrosen, vornehmlich in der Herzmuskulatur, Leber, auch beginnende Sklerosen) müssen heute als zur Hypervitaminose gehörig bezeichnet werden. Jundell (802) berichtet neuerdings auch über Schädigungen an weißen Mäusen nach langdauernder Zufuhr von Eigelb. Reyher und Walkhoff (1181) haben auch bei Verwendung bestrahlter Nährstoffe (Milchpulver, Eigelb) „Vergiftungserscheinungen“ bei verschiedenen Tierarten gesehen [vgl. jedoch auch Degkwitz (263)]. Heß (670) glaubt sogar auch bei intensiver direkter Bestrahlung, bei der eine Überdosierung schon wegen der Verbrennungsgefahr kaum zu befürchten ist, gelegentlich eine typische Hypervitaminose beobachtet zu haben [vgl. auch Jundell (802)]. Anbetracht all dieser Befunde kann an der realen Existenz der Hypervitaminose nicht mehr gezweifelt werden, während für die Annahme unspezifisch toxischer vom Rachitisschutzstoff unabhängiger Begleitstoffe der bündige Beweis immer noch fehlt.

Die Möglichkeit der Hypervitaminose macht uns zur Pflicht bei der therapeutischen Verwendung des Rachitisschutzstoffes, richtiger gesagt, rachitisschutzstoffhaltiger Präparate oder Nahrungsbestandteile die Frage der Dosierung nicht außer acht zu lassen. Für die direkte Bestrahlung und für eine Reihe weiterer antirachitischer Mittel (z. B. bestrahlte Milch, bestrahltes oder unbestrahltes Eigelb) braucht nach den bisher vorliegenden Erfahrungen bei der allgemein üblichen Verwendungsart die Gefahr nicht sehr hoch eingeschätzt zu werden. Nichtsdestoweniger müssen wir heute als einen Mangel bezeichnen, daß für diese Verfahren eine Dosierung schon aus äußeren Gründen meist nicht durchführbar ist. Für das bestrahlte Ergosterin, ebenso auch für den Lebertran ist die Kenntnis einer genauen Dosierung, eine Standardisierung der Präparate unbedingt erforderlich. Denn nur im Besitz der notwendigen Daten läßt sich eine zielsichere Prophylaxe und Therapie mit Erfolg durchführen und das Auftreten von Überdosierungserscheinungen mit Sicherheit vermeiden. Bei dem heutigen Stand der Forschung kommen für die Standardisierung chemische, physikalische [spektrophotchemische, s. Heilbron - Kamm - Morton (595), auch Webster - Bourdillon (1493)] Verfahren nicht, sondern ausschließlich das biologische Tierexperiment in Betracht. Ungeachtet der Schwierigkeiten, die auch dieser Methode anhaften [Adams - Mc Collum (14)] liefert sie bei strikter Einhaltung bestimmter Kautelen doch die gewünschten Ergebnisse und läßt eine zuverlässige Schätzung der antirachitischen Kraft einer Substanz zu.

Im Gebrauch stehen zur Zeit die Methoden von Poulsson - Löwenskiöld (1143), Coward (243), Schultz (1302), Scheunert - Schieblich (1267) [vgl. auch Verfasser (556)]. Den ersten 3 liegt das „therapeutische“, der letzten das „prophylaktische“ Prinzip zugrunde, d. h. bei den ersten 3 Verfahren wird die unterste Heildosis, beim letzten Verfahren die niedrigste Gabe, die die Rachitis bei einer großen Anzahl von Ratten zu verhüten imstande ist, ermittelt. Der antirachitische Effekt wird bei Coward in erster Linie mit Hilfe der sog.

Linienprobe, bei den übrigen Methoden röntgenologisch geprüft. Serumphosphatbestimmungen [Adams - Mc Collum (14), Verfasser (556)] oder Knochenaschenanalysen [Bethke - Steenbock - Nelson (102), Chick - Korenchevsky - Roscoe (218), Dutcher - Creighton - Rothrock (298), Howland - Marriott - Kramer (731), Green - Mellanby (495)] würden sich mit einigen Ausnahmen zur Kontrolle der Heilwirkung ebenfalls gut eignen, können aber in der Praxis entbehrt werden.

Für die Wertbestimmung einer rachitisschutzstoffhaltigen Substanz dient bei der Cowardschen Methode ein bestrahltes Ergosterinpräparat von solcher Wirksamkeit, daß an Rachitis schwer erkrankte Ratten durch 10tägige Verfütterung von täglich 0,1 γ vollkommen geheilt werden. Diese Menge von 0,1 γ wird als eine antirachitische Einheit bezeichnet; sie ist in England als Einheit für die Titerbestimmung der Vitamin-D-Präparate angenommen worden. Auch die englischen Radiostolpräparate werden nach dieser Methode ausgewertet und auf einen Titer von 10 000 antirachitischen Einheiten in 1 ccm Öl bzw. von je 5000 antirachitischen Einheiten in den Drageés eingestellt.

Bei der Poulssonschen Methode wird die antirachitische Kraft der zu prüfenden Substanzen mit einem Standard-Lebertranpräparat verglichen, das bei rachitischen Ratten noch in Mengen von 2 mg täglich nach einer 25tägigen Vorbereitungsperiode innerhalb von 6 Tagen eine deutliche Kalkeinlagerung in die rachitischen Metaphysen — beurteilt durch Vergleich der vor und nach der Behandlung gefertigten Röntgenbilder — hervorruft. Die Anzahl der noch wirksamen untersten Dosen in 1 ccm oder g der geprüften Substanz gibt ihre biologische Einheit an: so enthält z. B. der von Poulsson verwendete Lebertran (mit der untersten wirksamen Dosis von 2 mg) 500 Einheiten.

Schultz will den antirachitischen Titer in wieder anderen antirachitischen Einheiten ausdrücken. Eine D-Vitamineinheit (D.V.E.) ist die kleinste Menge eines antirachitisch wirksamen Stoffes, die in der Lage ist, innerhalb von 21 Tagen eine nach 14tägiger Diät-fütterung entstandene ++++ Rachitis in eine — Rachitis zu verwandeln. Unter ++++ Rachitis ist eine Rachitis zu verstehen, bei der der Spalt der aufgehellten Metaphyse (Abb. 9) mindestens 2,0, höchstens 2,5 mm beträgt. Die weitere Berechnung kann dann in Analogie zum Poulssonschen Verfahren erfolgen.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Methoden beruht die von Scheunert-Schieblich angegebene auf dem prophylaktischen Prinzip. Sie besitzt eine besondere praktische Bedeutung, da sie auch bei der Herstellung des Vigantolpräparates in Verwendung steht. „Nach Feststellung der ungefähr wirksamen Grenzverdünnung im Tastversuch werden Versuchsreihen mit verschieden gestaffelten Dosen des betreffenden Präparates angestellt und diejenige Dosis ermittelt, welche gerade junge wachsende Ratten, die 14 Tage auf der Rachitiskost nach Mc Collum gehalten werden, vor Rachitis schützt. Die Diagnose, ob Schutz erfolgt ist, wird mit der Röntgenmethode gestellt. Es läßt sich am Bilde des Kniegelenkes sehr genau feststellen, ob am Schluß des 14tägigen Versuches Rachitis oder Schutz besteht, also normale Entwicklung erfolgt ist. Für jede Dosis, welche geprüft wird, werden 10 Ratten im Anfangsgewicht von etwa 35 g verwendet. Gleichzeitig laufen zu jeder Versuchsreihe 10 Kontrollen, die keine Zugabe erhalten. Von diesen Kontrollen müssen am Ende des Versuches 90%, also 9 Tiere deutlich rachitisch sein. Sie geben dadurch die Sicherheit, daß auch die Tiere der Versuchsgruppen rachitisch geworden wären, wenn sie kein wirksames Präparat erhalten hätten. Als geschützt wird eine Gruppe dann anerkannt, wenn mindestens 80%, also 8 Tiere, sich einwandfrei als geschützt erweisen. Die niedrigste Dose, die dies erzielt, wird als Maßstab der Wertbestimmung zugrunde gelegt. Diese Dose enthält dann eine antirachitische Schutzseinheit (abgekürzt SED. = Schutzseinheit für Vitamin-D). Auf dieser Einheit kann sich eine Berechnung klinischer Einheiten aufbauen.“ Die das Vigantol herstellenden Firmen bezeichnen als eine klinische Einheit die Menge, die das 100fache der biologischen antirachitischen Schutzseinheit darstellt. Nach dieser Berechnung enthalten das Vigantolöl früher in 1 ccm 250, in der neuen verdünnteren Form 50, 1 Drageé früher 50, jetzt 10, das Radiostol in 1 ccm 20, das Präformin in 1 ccm 8—10 solcher Einheiten, oder, in mg ausgedrückt, 1 mg bestrahltes Ergosterin entspricht etwa 20—25 klinischen Einheiten.

Die heute als geglättet zu bezeichnende Standardisierung, die man nicht nur für bestrahlte Ergosterinpräparate, sondern auch für die anderen haltbaren anti-rachitischen Mittel (Lebertran, bestrahlte Substanzen) einführen sollte, bietet die Gewähr einer genauen gefahrlosen Dosierung. Hierzu ist nur noch die Kenntnis der untersten wirksamen Dosis erforderlich. Für die Ratten wurde diese Grenze auf Grund mehr theoretisch-physikalischer Überlegungen, physikalischer Messungen bei Berücksichtigung der Quantentheorie, von Fosbinder-Daniels - Steenbock (381) auf 10^{-8} g Rachitisschutzstoff angegeben: eine Annahme, die später durch Coward (242) auch experimentell bestätigt werden konnte. Beim Menschen sind ähnliche Reihenversuche nicht ausführbar; hier müssen die klinischen Erfahrungen, die man nur allmählich sammeln kann, den Ausschlag geben. Die im vorhergehenden ausführlich besprochenen Fälle von Vigantolschädigungen bei Kindern, ebenso auch die Übertragung der von Kreitmair - Moll (862) in Tierexperimenten erbrachten Feststellungen auf den Menschen sprechen dafür, daß man sich mit den früher als Norm geltenden Dosen von 1—4 mg beim Säugling und Kleinkind (25—100 klinische Einheiten) bedenklich nahe an der toxischen Grenze bewegt hat. Es unterliegt heute keinem Zweifel, daß man bis in die letzte Gegenwart hinein das bestrahlte Ergosterin, besonders in Form des ursprünglich in Handel gebrachten Vigantols erheblich überdosierte hat. Wenn Vergiftungserscheinungen mit dem Radiostol bisher nicht zur Beobachtung gelangt sind, so liegt es sicherlich daran, daß dieses in weniger konzentrierter Form gebrauchte Präparat allgemein in viel geringeren Dosen verabreicht wurde. Da aber eine Heilwirkung auch bei diesen niedrigen Gaben zuverlässig eintrat, mußte gefolgert werden, daß eine Senkung der Dosen auch beim biologisch mindestens gleichwertigen, vielleicht sogar etwas stärkeren [Scheunert - Schieblich (1267)] Vigantol auch ohne Beeinträchtigung seiner antirachitischen Wirkung möglich und zulässig sei. Dies konnten dann Verfasser (556) und unabhängig von ihm in bisher unveröffentlichten Versuchen Bessau, Rietschel tatsächlich unter Beweis stellen. Als therapeutische Maximaldosis hat für das Säuglings- und Kleinkindesalter 1 mg (= 25 klinische Einheiten, 12 Tropfen Vigantolöl, 30 Tropfen Radiostolöl, 2 Vigantol- oder Radiostoldragées) für das Erwachsenenalter 5 mg pro die zu gelten, die für eine sichere, wenn auch vielleicht langsamere Heilung verbürgt, als die bisher üblichen höheren Dosen. Bei manifester Tetanie und schwerer Rachitis können ausnahmsweise zu Beginn der Behandlung vorübergehend 2—3 mg verabreicht werden. Für die Prophylaxe dürften vermutlich 0,1—0,5 mg bestrahltes Ergosterin (2—10 klinische Einheiten, 1—5 Tropfen Vigantolöl, 2—10 Tropfen Radiostolöl usw.) pro die voll ausreichen. Hier, wie überhaupt hinsichtlich der Möglichkeit bestrahlte Ergosterinpräparate für die Allgemeinprophylaxe zu verwenden, muß jedoch noch größeres Material gesammelt werden. Mit einer Verminderung der hier angegebenen Dosen kann bei Sammlung weiterer Erfahrungen auch noch gerechnet werden.

c) Lebertran.

Während die direkten und die indirekten Bestahlungsverfahren neueren Ursprungs sind, stellt der Lebertran eine alte Volksmedizin dar.

Als solche wurde der Lebertran zuerst [vgl. Guy (519)] in Irland, Schottland, Skandinavien verwendet, Ende des 18. Jahrhunderts sogar schon in die englische Pharmakopoe als Mittel gegen den Rheumatismus aufgenommen. Bardsley [s. Guy (519)] betonte bereits 1807, daß der Lebertran besonders gegen „rheumatische Attacken nach Geburten“ (Osteomalacie?!) wirksam sein soll. Nach Holland und Deutschland kam der Lebertran erst Anfang des 19. Jahrhunderts und wurde vorerst ebenfalls als ein Mittel gegen Rheumatismus, Gicht bezeichnet [Schenk (1265)]. Die ersten ausführlichen Mitteilungen über den sicheren therapeutischen Wert des Lebertranes gegen die kindliche Rachitis stammen von Schütte (1298), später von Schenk (1266). Seither blieb dann der Lebertran gegen all diese Krankheiten längere Zeit weiter im Gebrauch, nicht nur in den erwähnten Ländern, sondern seit 1836 auch in Frankreich, wo Bretonneau, Trousseau (1435) ihn vornehmlich gegen die Osteomalacie, Scrophulose empfohlen haben. Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurde der Lebertran hauptsächlich auf Grund der bekannten Kassowitzschen Anschauungen, als ein gut emulgierendes Fett mehr zur Lösung von Phosphor, in Form des Phosphorlebertranes verwendet. Als spezifisches Antirachiticum, als Träger eines besonderen Rachitisschutzstoffes wurde der Lebertran erst neuerdings seit den tierexperimentellen Studien Mellanbys wieder anerkannt.

Der Lebertran¹ ist das flüssige Fett des großen Seedorsches, *Gadus Callarias*, eines im nördlichen Atlantischen Ozean und den angrenzenden Teilen des nördlichen Eismeereres im Tiefwasser lebenden Grundfisches. Im Januar begibt sich der Dorsch auf seine Wanderung südwärts, Anfang Februar erreicht er die Westküste Norwegens, u. a. die Lofoten, wo er auf den großen Bänken, die vor der Küste liegen und bis zu 40–80 m unter die Meeresoberfläche reichen, passende Laichplätze findet, sowie die Temperatur, die zur Entwicklung der Eier notwendig ist. Diese Fischeschwärme sind sehr gleichmäßig zusammengesetzt und bestehen nur aus den geschlechtsreifen Exemplaren des *Gadus Callarias*. Die geschlechtliche Reife tritt ein, wenn der Fisch 7 Jahre alt ist und hält wahrscheinlich bis zum 20. Jahre an.

In den Lofoten geht das große Fischen im Februar und März vor sich. Dort liegen auch die meisten großen Fabriken, die ein rasches Verarbeiten der gefangenen Fische ermöglichen. Ende März oder Anfang April ist das Laichen fertig. Der Dorsch wandert dann nördlich der Küste entlang bis Finnmarken und weiter bis zur nördlichen Küste Rußlands. In Finnmarken trifft er die ungeheuren Massen des kleinen der Lachsfamilie zugehörigen Fisches *Mallotus villosus*, der von seinem arktischen Winteraufenthalt nach Finnmarken kommt, um dort im Sommer zu laichen. In dessen Gefolge befinden sich Scharen jüngerer geschlechtlich noch nicht reifer Dorsche (*Gadus Callarias*), sowie zwei verwandte Arten: *Gadus vireus* und *Gadus Aegefinus*. Sowohl diese Arten wie die jüngere Jahresklasse des *Gadus Callarias* liefern einen antirachitisch stark wirksamen Tran.

Dorschfischereien und Tranbereitungsstellen gibt es auch in anderen Ländern an der Küste des Atlantischen Ozeans, so in Schottland, Neu-Fundland, doch hat bisher kein anderes Land eine so große Ausbeute an Dampftran erzielt wie Norwegen. Die Dampftranausbeute aller anderen Länder mit Dorschfisch beträgt nur knapp ein Fünftel der norwegischen Ausbeute in den letzten Jahren. Die norwegische Ausfuhr nimmt sogar in der letzten Zeit stetig zu.

Der Rachitisschutzstoff kommt außer in den verschiedenen Dorscharten, auch noch in anderen Fischen vor, so in der Leber des „Pufferfisches“ (*Spheroides maculatus*) Heß-Weinstock, in der Leber und im Rogen von Kabeljau, Flunder, Karpfen, Stint usw. [Heß - Bills - Weinstock - Honeywell - Rivkin (669), v. Bosanyi (154)]. Eine praktische Bedeutung haben jedoch diese Tranbefunde bisher nicht erlangt.

Ebenso wie in Norwegen werden auch in anderen Teilen des atlantischen Ozeans die Dorscharten hauptsächlich vor und während der Laichzeit, in den Frühjahrs- und Sommermonaten gefangen. Zu dieser Zeit ist die Dorschleber besonders fettreich, auch sehr voluminös, ihr Gewicht beträgt nach Angaben aus Schottland [Johnstone - Scott - Smith (790)] $\frac{1}{38}$ des Gesamtkörpergewichtes mit etwa 48% Fett. Im Herbst nimmt die Leber an Gewicht und Fettgehalt ab: Die entsprechenden Mittelwerte sind dann $\frac{1}{55}$ bzw. 32%

¹ Eine Reihe wertvoller Aufklärungen, Angaben verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Poulsson, Direktor des staatlichen Vitamininstitutes in Oslo, dem ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Der Fischfang im Frühjahr und in den ersten Sommermonaten ist demnach viel wirtschaftlicher, denn er liefert viel mehr Tran. Allein der Vitamin-D-Gehalt der Leber geht mit ihrer Größe keineswegs parallel. Im Gegenteil. „Eine kleine und fettarme Leber liefert wohl wenig, aber einen besonders aktiven Tran“ [Heß - Bills - Honeywell (671), im Gegensatz zu früheren Angaben von Drummond (291, 292)]. Der antirachitische Titer einer Tranprobe aus einer kleinen Leber kann den aus einer fettreichen, großen Leber um das 1000fache übersteigen.

Herstellung des Lebertrans. Früher hat man die frischen Lebern in großen Kesseln ohne irgendwelche äußere Einwirkung belassen, bis schließlich die Leberzellen geplatzt sind, und der ausgeschiedene Tran sich dann an der Oberfläche gesammelt hat. Das gewonnene Erzeugnis, der rohe Medizinallebertran, ist von abschreckendem Geruch und Geschmack (infolge seines reichlichen Gehaltes an verschiedenen Fettsäuren, Fäulnisbasen), wird heute meist nur zu technischen Zwecken, als Medizin nur noch von den Völkern des Mittelmeeres verwendet (sogar bevorzugt), die wahrscheinlich die neuen Sorten für weniger wirkungsvoll halten. Obwohl der Tran bei diesem Herstellungsverfahren wochen- und monatelang der Luft ausgesetzt ist, soll er kaum weniger Vitamin enthalten, als die jetzt modernen Sorten. Infolge ihres viel besseren Geruches und Geschmackes werden heute die nach der Möllerschen (1017) Methode bereiteten Dampftranpräparate dem rohen Medizinallebertran vorgezogen. Hier gibt es verschiedene Modifikationen in der Herstellungsweise. Nach der „indirekten Dampfmethode“ werden die von der Gallenblase und größeren Blutgefäßen befreiten, möglichst frischen Lebern in doppelwandigen mit Deckel und Sicherheitsventil versehenen Behältern durch Dampf bei etwa 90° erhitzt. Das Ausschmelzen des Trans beansprucht einige Stunden. Bei der „direkten Dampfmethode“ wird Wasserdampf in die Lebermasse hineingeleitet. Die Temperatur ist etwas höher als bei der vorgenannten Methode, das Ausschmelzen erfolgt etwas schneller, in etwa ½ Stunde. Nach der Abkühlung wird der obenschwimmende Tran abgeschöpft, bleibt, bis er ganz gekühlt ist, zum Klären stehen und wird filtriert. Eine letzte gebräuchliche Herstellungsart besteht in der Erhitzung der Lebern in Kohlensäureatmosphäre. Zum Schluß werden die Transorten raffiniert. Dies besteht darin, daß der Tran in Winterkälte oder künstlicher Kälte bis auf einige Grad unter Null abgekühlt wird. Die höher schmelzenden Fette werden auskristallisiert und der Tran filtriert, wodurch man erreicht, daß sich der Tran nachher auch im Winter klar erhält [vgl. auch Holmes (700), Holmes-Wyman - Smith - Pigott (701)]. Dieser Prozeß ist jedoch irrationell, da die abfiltrierten Sterine auch Vitamine enthalten. Der antirachitische Titer der durch verschiedene Verfahren gewonnenen Tranarten weist keine besonderen Unterschiede auf, allein im Geruch, Geschmack, Aussehen bestehen gewisse Differenzen.

Die Quelle des Rachitisschutzstoffes im Lebertran und überhaupt im Organismus der Dorsch- und der übrigen genannten Fischarten kann heute noch nicht genau angegeben werden. Vermutlich entstammt er kleinen Fischen, die den Dorsch- und den anderen erwähnten Fischarten zur Nahrung dienen, letzten Endes aber dann dem Seeplakton, hier in erster Linie besonderen Spaltalgen, Diatomeen, die in den oberflächlichen Seewasserschichten durch die reichlichen Ultraviolettstrahlen der Polarkreissonne in antirachitischem Sinne aktiviert werden [s. Wejdling (1500, 1502)]. Im Laboratorium bei Ultraviolettabschluss gewachsene Spaltalgenkulturen, so die *Nitzschia Closterium*, weist keine antirachitische Wirkung auf [Leigh, Leigh - Clare (903)]. Die im Lebertran befindliche antirachitische Substanz ist allem Anschein nach mit dem durch Bestrahlung im Ergosterin entstandenen antirachitischen Prinzip völlig identisch. Hierfür sprechen die spektroskopische Identität, die Inaktivierbarkeit durch langdauernde Bestrahlung mit Ultraviolett, ihre Absorbierbarkeit durch Tierkohle [Adam (12)]. Sie ist durch Digitonin nicht fällbar [Nelson - Steenbock (1046)] und befindet sich in der sog. unverseifbaren Fraktion [Zucker - Pappenheimer - Barnett (1568), Zucker - Barnett (1570), Poulsson (1143), Steenbock - Jones - Hart (1359), Dubin (294)]. Die

unverseifbare Lebertranfraktion enthält demnach den Rachitisschutzstoff entsprechend stark konzentriert. Sie kann sowohl bei der experimentellen tierischen wie der spontanen menschlichen Rachitis, z. B. in Form des Handelspräparates Ostelin, mit Erfolg verwendet werden [Behrendt (80), Fischer (366), Koch-Cahan - Gustavson (844), Sabatini (1232), Wilkins - Kramer (1526), Wagner (1479)].

Der Lebertran ist das am Rachitisschutzstoff reichste Naturprodukt. Schon geringe Mengen (2—5—7 mg täglich) eines zuverlässigen Tranpräparates genügen, die experimentelle Rattenrachitis zur Heilung zu bringen [Goldblatt - Zilva (467), Dubin (294), Poulsson (1143), Holmes-Wyman - Smith - Pigott (701)]. Einen Unterschied in der Intensität und der Sicherheit der Heilwirkung zwischen Lebertran einerseits und den ultravioletten Strahlen andererseits lassen diese Rattenexperimente nicht erkennen. Demgegenüber wurde die spezifisch-therapeutische Lebertranwirkung bei der menschlichen Rachitis noch bis vor kurzem von einer ganzen Reihe Forscher und Kliniker [auch Heubner (674), Czerny (251a) u. a.] in Abrede gestellt. Nach den neuesten Erfahrungen, die sich außer der klinischen Beobachtung auch auf objektive Merkmale des Genesungsprozesses (Röntgenogramm, Blutchemismus) stützen können, dürfte solche Skepsis prinzipiell kaum mehr zulässig sein. Mit Hilfe einer planmäßig durchgeführten Lebertranmedikation (mit einem zuverlässigen Präparat) läßt sich diese spezifische therapeutische Wirkung gewissermaßen experimentell demonstrieren. So konnte Verfasser (521) bei einem 4 $\frac{1}{2}$ Monate alten Säugling schon am 18. Tage der „Lebertranperiode“ sowohl klinisch, wie auch röntgenologisch den Heilungsbeginn deutlich feststellen. Gleichzeitig stieg der Serumkalkwert von 8,8 mg $\frac{0}{100}$ auf 10,5 mg $\frac{0}{100}$ und die Phosphatzahl von 2,9 mg $\frac{0}{100}$ auf 5,4 mg $\frac{0}{100}$; der normale Blutchemismus wurde demnach unter dem Einfluß des Lebertrans schon in so kurzer Zeit völlig hergestellt. Analoge Beispiele würden sich in großer Anzahl aus der neueren Literatur anführen lassen [Park - Howland (1091), Howland - Kramer (729), Wimberger (1537), Hottinger (715) u. a.]. Nach D. Galbraith (426) (unter Findlay) brachte Lebertran 91 $\frac{0}{100}$ der behandelten Fälle im Winter zur radiologisch festgestellten Besserung und Heilung. Auch Jundell berichtet über eine größere Anzahl genau verfolgter und kontrollierter Fälle, die uns die zuverlässige therapeutische Wirkung eines guten Lebertranpräparates eindringlich vor Augen führen (796, 797, 799, 801). Ebenso wie bei der kindlichen Rachitis bewährt sich der Lebertran auch bei der kindlichen Tetanie [Rosenstern (1221) und seither zahlreiche andere Forscher] und bei der Osteomalacie [vgl. noch Trousseau (1435), Latzko (891, 892)], neuerdings bei Hungerosteopathie [Hume - Nirenstein (749)]. Dürfte demnach auch an der spezifischen Lebertranwirkung [stoffwechselchemisch besonders durch Schabad (1245—1254), Schloß (1279 bis 1283) geprüft] kein Zweifel mehr bestehen, so müssen wir andererseits zugeben, daß die Lebertranmedikation bei der menschlichen Rachitis nicht mit der Sicherheit und meist auch nicht in der Kürze den Erfolg zeigt, wie wir es bei der direkten oder indirekten Strahlenwirkung zu sehen gewohnt sind. Auch einige völlige Versager müssen zugegeben werden [so bei Rachitis der Brustkinder, Schloß (1280), de Buys - v. Meysenbug (259)]. Bei der Rattenrachitis tritt diese unterschiedliche Wirkung der beiden therapeutischen Faktoren — Licht (direkt oder indirekt) und Lebertran — nicht zutage.

Auch in der prophylaktischen Bekämpfung der Rachitis hat sich der Lebertran nicht nur bei Tieren (Ratten), sondern auch bei Kindern gut bewährt. Als Vorbedingung müssen zunächst naturgemäß erfüllt sein: 1. Die Zuverlässigkeit des Präparates; 2. die tatsächlich eingehaltene Verordnung (bei mangelhafter Aufsicht sind Zweifel in dieser Hinsicht besonders bei ambulanter Behandlung, aber auch in Kinderheimen äußerst berechtigt) und 3. ungestörte Verdauungs- und Resorptionsvorgänge im Darm. Bei exakter Durchführung scheint die Lebertranprophylaxe durch einen fast konstant einsetzenden Erfolg begleitet zu sein. So konnte Findlay bei 85% seiner Versuchskinder einen prophylaktischen Rachitisschutz nach Lebertranverabreichung feststellen. Heß-Unger (615) berichteten über ähnliche, an Negerkindern in New-York ausgeführten Versuche mit folgender tabellarischer Zusammenstellung der erhaltenen Resultate:

Gesamtzufuhr an Lebertran im Mittel	Dauer der Verabreichung in Monaten	Zahl der Kinder	Rachitis	Keine Rachitis	% der Nichtrachitiker
1550 g	6	32	2	32	93
655 g	6	5	1	4	80
600 g	4	12	5	7	58
—	—	16	15	1	6

Ähnlich und zum Teil noch eindrucksvoller fielen die Versuche von H. Chick und ihren Mitarbeiterinnen an der Wiener Kinderklinik aus (213, 214). 24 Kinder der Gruppe A wurden in der üblichen Weise meist mit gewöhnlichen Milchmischungen ernährt, während 26 Kinder der Gruppe B außerdem noch täglich eine reichliche Lebertranzulage erhielten. Im Sommer blieben beide Gruppen rachitisfrei. Im Winter konnten bei 14 Kindern (meist bei Säuglingen im Alter von 4—6 Monaten) der Gruppe A (58%) deutliche rachitische Symptome nachgewiesen werden, während die Gruppe B völlig gesund blieb (0% Rachitis). Gebhart (439) führte mit Hilfe von geschulten Fürsorgeschwestern in einem italienischen Wohnbezirk New-Yorks ebenfalls mit sichtbarem Erfolg die Rachitisprophylaxe durch Lebertran aus. 70% der Lebertrankinder blieben von der Rachitis verschont, während von den ungeschützten Kindern nur 30% frei von rachitischen Symptomen (röntgenologische Kontrolle) befunden wurden. Gleich günstige Resultate teilte neuerdings Eliot (325) aus New-Haven mit. Die klinische und röntgenologische Kontrolle, die meist sofort nach der Geburt begann, erstreckte sich in dieser groß angelegten Versuchsreihe auf mehrere 100 Fälle. Die prophylaktisch erfolgreich geschützten Kinder erhielten im 1. Lebensmonat täglich 2mal $\frac{1}{2}$ Kaffeelöffel, im 2. Monat 2mal 1 und im 3. Lebensmonat 2mal $1\frac{1}{2}$ Kaffeelöffel Lebertran. Gerstenberger-Nourse (446) erreichten bereits mit viel geringeren Mengen (3,5, ja 2,2 ccm Lebertran auf 1 Liter Milchmischung) bei sehr frühzeitigem Beginn der Medikation eine zufriedenstellende vorbeugende Wirkung. In Anbetracht der erdrückenden Fülle des Tatsachenmaterials dürften wir die prophylaktische Lebertranwirkung als gegeben erachten. Sie ist jedoch auch hier nicht ganz so zuverlässig wie die direkten und indirekten Bestrahlungsmethoden. Versager können gelegentlich vorkommen [Wilson (1534), Birk-Schall (123), Klotz (835)], so in erster Linie bei Frühgeburten [Garland (434), Wyman

(1558a)], bei denen es allerdings fraglich ist, ob z. B. eine Kraniotabes tatsächlich stets echt rachitischer Natur ist. Denn für diese monosymptomatische Kranio-malacie der Frühgeburten versagen häufig auch die übrigen, sonst sichereren antirachitischen Verfahren.

Die Tatsache, daß man in Deutschland auch noch in der letzten Zeit gar nicht so selten unbefriedigendere Resultate mit der Lebertranprophylaxe und Therapie erhalten hat [Birk - Schall (123), Klotz (835), L. F. Meyer (1009), Rosenbaum (1208) u. a.], als in Amerika oder in England, findet wahrscheinlich darin ihre Erklärung, daß in Deutschland vielfach nur minderwertiger Tran im Handel ist. Eine zuverlässige antirachitische Wirkung kann nur durch hochwertige standardisierte Präparate, deren Haltbarkeit — nach den Untersuchungen Poulssons — über viele Jahre gesichert zu sein scheint, gewährleistet werden. Auch zur Vermeidung einer Überdosierung, die auch beim Lebertran zu befürchten ist¹, sind standardisierte Lebertranpräparate als sehr erwünscht zu bezeichnen. Solche Standardisierung findet jetzt schon im Osloer staatlichen Vitamininstitut statt. So könnte man fordern, daß nach Deutschland nur amtlich im Ursprungsland standardisierte Lebertransendungen zugelassen werden. Dieses Standardisierungsverfahren soll in Norwegen in der Zukunft sogar gesetzlich geregelt werden. Nach dem einschlägigen Gesetzentwurf haben die Exporteure ihren Tran in großen Behältern zu sammeln, denen die Proben durch öffentliche sog. „Probenehmer“ entnommen werden und die dann zu versiegeln sind. Das Abfüllen des untersuchten Tranes aus den Behältern in Fässer, Flaschen oder andere Gefäße muß ebenfalls unter öffentlicher Aufsicht erfolgen. Auf diese oder ähnliche Weise, eventuell auch erst in Deutschland kontrollierte und standardisierte Lebertranpräparate sind in den entsprechenden Dosen für die Rachitisprophylaxe und Therapie durchaus brauchbar. Allerdings sind die zu verabreichenden Mengen besonders bei der therapeutischen Verwendung, recht beträchtlich. Wenn die niedrigste erforderliche Dosis von einem hochaktiven bestrahlten Ergosterinpräparat für die Ratte $\frac{1}{20\ 000}$ von einem ebenfalls stark wirksamen Lebertran etwa 2 mg beträgt, so würden die entsprechenden Lebertrandosen für den Säugling etwa 20 ccm für die Rachistherapie, und 2—3 ccm (pro die) für die Rachitisprophylaxe betragen². Von einem weniger aktiven Lebertranpräparat müßten entsprechend mehr verabreicht werden. Auch schon dieser Umstand verbietet es, dem Lebertran zukünftig für die allgemeine Rachitisprophylaxe eine größere Rolle zuerkennen zu wollen. Für die individuelle Rachistherapie und Prophylaxe ist der Lebertran auch weiterhin zu empfehlen.

Außer dem nativen Lebertran können auch Lebertranemulsionen, sowie mit Zusätzen versehene Lebertranpräparate [Phosrachit-Körte, Goldblatt-Rosenbaum-Thoenes (472), Maltosellol, Jochims (788) u. a.] — vorausgesetzt, daß sie antirachitisch wirksam sind [das Jemalt fand Hottinger unwirksam (715)] — verwendet werden.

Stets soll der Lebertran vor der Mahlzeit auf leeren Magen gegeben werden [Gerstenberger (448)].

¹ Siehe S. 949.

² Eine Berechnung auf das Kilogramm Körpergewicht ist weder für die bestrahlten Ergosterinpräparate [v. Pfaundler (1122)] noch für den Lebertran zu empfehlen.

Eine besondere Bedeutung in der Rachitistherapie kam in früheren Zeiten, seit den 80er Jahren, dem mit gewöhnlichen Elementarphosphor versetzten Lebertran, dem sog. P-Lebertran zu. Auf Grund der bekannten Wegnerschen Untersuchungen (1498) glaubte Kassowitz (809, 810) und im Anschluß an ihn eine Reihe anderer Autoren¹ mit Hilfe eines „Phosphoröls“ bei Rachitis eine „Sklerosierung“, „Verkalkung“ der rachitisch veränderten, kalklos gebliebenen Knochen erzielen und auf diese Weise eine Heilung der Rachitis herbeiführen zu können. Das Öl, so auch der mehr oder minder nur durch Zufall häufig verwendete Lebertran sollte nur die Rolle eines geeigneten Vehikels, Suspensionsmittels erfüllen [Hochsinger (690)]. Ungeachtet der Tatsache, daß sowohl Kassowitz, wie seine zahlreichen Anhänger, die Annahme von der spezifischen antirachitischen Wirkung des Phosphors hauptsächlich nur indirekt mit den Wegnerschen tierexperimentellen Befunden, und direkt ausschließlich durch, beim damaligen Stand der Rachitislehre (ohne Röntgenoskopie, ohne blutchemische Daten) sehr anfechtbare, „klinische Eindrücke“, die übrigens auch nicht unwidersprochen geblieben sind [s. z. B. die eingehenden Untersuchungen Rosensterns (1221)] zu stützen vermochten, hat sich die Phosphortherapie mit der Zeit allgemein eingebürgert und stand, zumindest in Deutschland, bis vor kurzem noch stark im Schwange. Allein schon Schabad (1247), Frank - Schloß (384) gelang es zu zeigen, daß in der Kombination von Phosphor und Lebertran eine spezifische antirachitische Wirkung auf den Kalkphosphatstoffwechsel nur dem Lebertran zukommt. Ein Lebertranpräparat ohne Phosphor übt auf die Kalk- und Phosphatretention keine schwächere Wirkung aus, als ein Lebertran gleicher Provenienz mit P-Zusatz. Nachdem nun neuerdings Heß-Weinstock (652) in eingehenden Studien zeigen konnten, daß elementarer Phosphor bei rachitischen und bei gesunden Ratten wohl die schon von Wegner beschriebene subepiphysäre Phosphorschicht zu erzeugen imstande ist [vgl. auch Phemister (1124)], jedoch die epiphysäre Osteoidveränderung bei Rachitis unbeeinflusst läßt, und auch sonst in keiner Beziehung einen Heileffekt auf die rachitische Knochenveränderung entfaltet, können wir keinen einzigen stichhaltigen Grund anführen, der uns berechtigen würde, den Phosphor als spezifisches Antirachiticum weiter zu verwenden². Aber selbst als unspezifisches Mittel, sei es als Stoffwechselstimulans [K. Engel (335), Seel (1307, 1308)], sei es als Aktivator des Ergosterins — eine von Stoeltzner geäußerte (1383) seither von Weese (1497), widerlegte Ansicht — oder als Konservierungsmittel des Rachitisschutzstoffes im Lebertran, worauf vor kurzem Haase - Koeppe (558) allerdings ohne biologische Kontrollen hingewiesen hat, ist der Phosphor von so zweifelhafter Bedeutung, daß man auf ihn fürderhin in der Lebertrantherapie und Prophylaxe ruhig verzichten kann.

¹ Eine ausführliche Literaturzusammenstellung findet sich in der neueren Arbeit von Haase - Koeppe (558).

² Die unbestätigt gebliebene, selbst von den Autoren noch nicht als endgültig angesehene Angabe von Phemister - Miller - Bonar (1125) über günstige Beeinflussung der kindlichen Rachitis durch Phosphor betrifft nur 2 Fälle aus Sommermonaten (?!).

Sonstige Behandlungsmethoden der Rachitis.

Mit der direkten und indirekten Strahlentherapie sowie mit der Lebertran-medikation ist die Reihe der sicher und rasch wirkenden spezifisch-antirachitischen Verfahren bereits erschöpft. Sowohl bei einer individuellen wie auch bei einer allgemeinen Rachitisprophylaxe, ebenso auch bei der Rachitistherapie sollten jedoch gewisse diätetische, allgemein-hygienische oder unspezifisch-therapeutische Maßnahmen nicht völlig außer acht gelassen werden. Nicht als ob die für die Prophylaxe in Frage kommenden neueren stark und zuverlässig wirksamen antirachitischen Verfahren allein schon einen vollen Erfolg nicht in sichere Aussicht stellen würden, sondern mehr zu ihrer Unterstützung, gleichsam als Sicherheitsventile. Der scheinbar nächstliegende Weg, eine reichhaltigere Ausstattung des Kostzettels mit natürlichen Nahrungsstoffen, die reich an Rachitisschutzstoff sind, kommt hierfür nur wenig in Betracht. Dies hauptsächlich aus dem Grunde, weil das sog. D-Vitamin, mit Ausnahme des Lebertrans in stärkerer Konzentration nur noch im Eigelb vorkommt. Der Nachweis dafür ließ sich sowohl in Tierexperimenten wie auch in therapeutischen Versuchen an Kindern [Casparis - Shipley - Kramer (207), Heß (631), Heß-Weinstock (632), Tso (1438a), Jundell (797—799), Rohr-Schultz (1201)] eindeutig erbringen. Die röntgenologisch kontrollierte Kalkeinlagerung in die Diaphysengrenze, sowie die Zunahme des anorganischen Serumphosphors konnten bei Kindern bereits in der 3. Woche der Eiermedikation (täglich 1—2 Eier) einwandfrei festgestellt werden. Die bisher besonders in Deutschland vorherrschende Lehrmeinung, die auch in Laienkreise stark durchgesickert ist, von der schädlichen Wirkung der Eifütterung im Säuglingsalter (Verschlimmerung einer „exsudativen Diathese“ oder einer Neuropathie usw.) ließ aber eine ausgedehnte Verwendung von Eiern in der Therapie und Prophylaxe der Rachitis zunächst nicht zu. Wissen wir doch, daß auch Ärzte im Banne dieser theoretischen Voraussetzung Kindern in den ersten 2 Lebensjahren Eier auch heute noch ohne jegliche individualisierende Beweisführung vorzuenthalten pflegen. Daß bei manchen Kindern eine alimentäre Überempfindlichkeit gegen Eier besteht, soll keineswegs geleugnet werden; doch wäre es verfehlt, diese Ausnahmen schematisch zur Regel stempeln zu wollen. Überzeugt man sich in einer „Vorprobe“ vom Fehlen jeglicher anaphylaktischen Reaktionssymptome nach Eizufuhr, so halten wir es für überaus begrüßenswert, in den täglichen Speisezetteln solcher Säuglinge vom 4.—5. Lebensmonat an, auch das Eigelb — hauptsächlich schon wegen seines Gehaltes an Rachitisschutzstoff — aufzunehmen [Moro (1025), Still (1378)]. Heß - Matzner (633) haben zu diesem Zwecke sogar eine besondere Milchmischung, die in 1 Liter Milch 21—28 g Orangen- oder Zitronensaft und 1 Eidotter enthält, empfohlen. Immerhin müssen wir dessen eingedenk bleiben, daß das Eigelb als eine nur mäßige Vitamin-D-Quelle die intensiveren antirachitischen Verfahren nicht zu ersetzen, höchstens zu unterstützen vermag.

Das aus der unverseifbaren Fraktion des Eidotters dargestellte Antirachiticum Steudels (1376) dürfte wohl das antirachitische Prinzip bereits in stark konzentrierter Form enthalten, indessen für die Rachitisprophylaxe und Therapie schon aus wirtschaftlichen Gründen ausscheiden.

Sehen wir vom Eigelb und der außerordentlich Vitamin-D-armen, wenn auch nicht völlig Vitamin-D-freien Milch und den Milchprodukten als konstanten

Bestandteilen der Säuglings- und Kindernahrung ab, so ist gleichzeitig auch die Reihe der Vitamin-D-haltigen Nahrungsprodukte fast überhaupt erschöpft. Gemüse-Obstarten sind nach neueren bereits besprochenen¹ Befunden entweder völlig frei vom Rachitisschutzstoff oder enthalten diesen nur im Sommer und auch dann nur in verschwindend geringen, selbst für die Unterstützung der Prophylaxe kaum in Betracht kommenden Mengen. Andererseits sind aber Gemüse-, Obstzulagen und eine gemischte Kost so wichtige Forderungen der allgemeinen Säuglingsdiätetik, daß man sie auch bei der Rachitisprophylaxe und Therapie nicht völlig außer acht lassen soll. Sie erleichtern auch die Vermeidung von einseitiger Milchüberfütterung, deren unspezifische rachitogene Wirkung bereits Glisson bekannt war. Umgekehrt konnte erst vor kurzem Jundell (796—799) in ausgedehnten Versuchsreihen den heilsamen Effekt einer leichten Unterernährung (höchstens 60—70 Calorien pro kg) bei der Therapie der Rachitis, allerdings natürlich nur in Kombination mit spezifischen antirachitischen Mitteln, erneut eindrucksvoll vor Augen führen.

Da eine gewisse Schutzwirkung der natürlichen Ernährung, zumindest in bezug auf die Abschwächung rachitogener Reize nicht in Abrede gestellt werden kann, dürfte bei einer allgemeinen, und ebenso auch bei einer individuellen Rachitisprophylaxe die Stillpropaganda, die Brusternährung einen nicht zu unterschätzenden Faktor abgeben.

Ältere und neuere Erfahrungen sprechen dafür, daß die rachitische Stoffwechselstörung, im besonderen die Hypophosphatämie und die „Stoffwechselfähigkeit“ auch durch bestimmte Organextrakte, Hormone in mäßigen Grenzen günstig beeinflußt werden kann. So konnten schon früher Stoeltzner (1381), Bossi (158, 159) zeigen, daß wiederholte Adrenalininjektionen auf die Rachitis und die Osteomalacie mildernd einwirken [vgl. auch Lehnerdt-Weinberg (901), Edelmann (311)]. Mit der Verwendung von Adrenalin verfolgt man jedoch keine Ersatztherapie: Der gleiche günstige Effekt kann nach den Untersuchungen von Verfasser-Vollmer (537) auch durch andere Organextrakte (Pitu-Thymoglandol usw.) erreicht werden. Auch die percutane Hormontherapie Langsteins und Vollmers (880—882) [s. auch Buschmann (193), Fleisch (373), Rosenbaum (1208, 472)] gehört hierher. Fragen wir nach dem praktischen Wert dieser unspezifischen therapeutischen Verfahren, so glauben wir nicht, daß ihnen neben dem Licht und D-Vitamin eine größere Bedeutung beschieden sei. Hierzu ist schon die Zahl der Versager, insbesondere bei schweren Fällen viel zu groß, was uns bei einer unspezifischen und nicht kausalen Medikation auch gar nicht wunder nehmen kann. Als ebenso gering, wenn nicht noch weniger [s. Wimberger (1536), Galbraith (426)] schätzen wir die therapeutische Wirkung der in der Praxis immer noch weit verbreiteten physikalischen Verfahren, wie Massage, Salzbäder ein.

Die mit der Heilung der Rachitis schlagartig einsetzende Verkalkung, beansprucht große Kalkmengen, die meist allein durch den Nahrungskalk gedeckt werden. Auch mit Sonderkalkzulagen [Calcium phosphoricum tribasicum, nach Schloß (1283) 10 g auf 100 g Lebertran, oder aber mit organischen Kalkpräparaten z. B. mit milchsaurem, essigsauerm Kalk — Schabad (1251) — kann man den gesteigerten Ansprüchen der heilenden Rachitis entgegenkommen.

Für die osteoporotische Form der rachitisch-malacischen Erkrankungen empfiehlt Alwens (29, 30) die kombinierte Verabreichung von Strontium-Kalksalzen mit einem spezi-

¹ Siehe S. 854.

fischen Antirachiticum. Das Strontium soll, im Sinne Lehnerdts (900), Stoeltzners (1384), die Bildung von Osteoid, von Knochengrundsubstanz fördern, die sich dann mit den Kalksalzen, unter dem Einfluß des Antirachiticums rasch imprägnieren (verknöchern).

Die Frage, ob ein Rachitiker seine Knochen belasten, Bewegungen ausführen darf, wurde in früheren Zeiten strikte verneint, aus Angst, die Knochen-
deformitäten dadurch zu fördern. Auch wurden außerdem noch eine Reihe von Verhaltensmaßnahmen angegeben, um die drohende Ausbildung dieser Verkrümmungen nach Möglichkeit zu verhindern. Heute, wo wir die aktive Rachitis in kurzer Zeit, meist in einigen Wochen heilen können, haben diese Methoden an Aktualität stark verloren, denn in dieser kurzen Zeit ist die Entstehung von schweren Deformitäten usw. nicht zu befürchten. Da die Knochenverbiegungen meist auf eine mangelhafte Ausbildung der Innervationsvorgänge beruhen, diese sich aber durch Übung nur bessern können, so halten wir es sogar für geboten [worauf in letzter Zeit Czerny (251a) mit Nachdruck hinwies], daß dem normalen Bewegungsdrang der im Heilungsstadium befindlichen Rachitiker keine Schranken gesetzt werden sollen. Auch die Ausführung besonderer Übungen [so z. B. bei Sitzkyphose Bauchlagerung, Schaukeln im Epsteinschen Schaukelstuhl, „Kitzelbewegungen“ der Wirbelsäule in Bauchlage usw. — Engel (336)], Turnen, Massage [s. Dresel (287)] sind durchaus anzuraten. Eine unnatürliche Forcierung der Statik und Motorik soll aber bei der Rachitistherapie stets vermieden werden.

Die Knochen-
deformitäten als Restzustände haben mit dem rachitischen Krankheitsprozeß als solchem nichts mehr gemeinsam. Ihre Therapie gehört in das Gebiet der orthopädischen Chirurgie [vgl. auch die neueren Arbeiten von Magnus - Duken (967), Rabl (1158, 1159)].

Die Beeinflussung der Rachitis auf dem Umwege über den mütterlichen Organismus.

Die kindliche Rachitis kann nicht allein durch die direkte Einwirkung spezifisch-antirachitischer Verfahren, sondern auch mittelbar, auf dem Umwege über den mütterlichen Organismus beeinflußt werden. Die Grenzen dieses „indirekten“ Verfahrens sind jedoch nicht sehr weit gesteckt; zumindest beim heutigen Stand der Forschung vermag es keine der sicher, rasch zuverlässig wirkenden direkten Methoden zu ersetzen.

Für die allgemeine Rachitisprophylaxe von Wichtigkeit ist die Tatsache, daß auch die Resistenz des kindlichen Organismus rachitogenen Reizen gegenüber, scheinbar also die Konstitution des Kindes, von der seine Anfälligkeit auch der rachitischen Erkrankung gegenüber nicht in letzter Linie abhängt, durch pränatale äußere Einflüsse, allerdings nicht in sehr starkem Maße, verändert wird. So konnte in ausgedehnten Rattenexperimenten gezeigt werden, daß bei Würfen mit Lebertran [Korenchevsky - Carr (850—851), Goldblatt (469), Byfield - Daniels (196), Grant (492), Grant - Goettsch (493), Weech (1496), Mc Collum - Simmonds - Becker - Shipley (960), van Leersum (897)], mit bestrahltem Ergosterin [Guggisberg (517)] ernährter Muttertiere eine rachitische Erkrankung auf experimentellem Wege viel schwerer zu erzielen ist, als bei Vitamin-D-arm gehaltenen Kontrolltieren. Die vereinzelt gebliebenen negativen Befunde von Heß-Weinstock (630, 635), sowie

von Macy - Outhouse (964) beweisen nur, daß Ausnahmen, wahrscheinlich hauptsächlich infolge unzureichender Vitamin-D-Zufuhr, vorkommen können, vermögen aber keineswegs die Stichhaltigkeit der obigen sehr reichhaltigen positiven Ergebnisse zu erschüttern.

Besonders eindrucksvoll sind auch noch die im Prinzip hierher gehörigen Versuche an Hennen. So führt direkte Bestrahlung oder Lebertran zu einer verstärkten Legefähigkeit der Hennen und zu einer erheblichen Erhöhung der Bebrütbarkeit und des Vitamin-D-Gehaltes der Eier [Hart - Steenbock - Lepkovsky - Kletzien - Halpen - Johnson (578), Hughes - Payne - Titus - Moore (736), Heß - Russell - Weinstock - Rivkin (668)]. Im Laufe der Entwicklung der Kücken werden diese Vitamin-D-Vorräte völlig aufgebraucht.

Durch Zufuhr von hohen Dosen bestrahlten Ergosterins an trächtige Ratten lassen sich Überdosierungssymptome, wie schwere Wachstumshemmungen, Verkrümmungen, Osteoporose mit Frakturen auch beim jungen Wurf experimentell erzeugen [Kreitmair - Hintzelmann (863), Selye (1311), Schoenholz (1296a)]. Im Hinblick auf diese, wenn auch bisher nur an Ratten erwiesene Möglichkeit und Gefahr, ist bei der heute allgemein üblichen Verabreichung von bestrahlten Ergosterinpräparaten an schwangere Frauen, eine vorsichtige, möglichst niedrige Dosierung dringend geboten. Zwischenfälle brauchen dann nicht gefürchtet zu werden.

Auch im postnatalen Leben kann der kindliche Organismus indirekt, auf dem Umwege über den mütterlichen Organismus therapeutisch und prophylaktisch wirksame antirachitische Reize empfangen. Für Brustkinder kommt hierfür die Anreicherung der Frauenmilch an Rachitisschutzstoff und zwar durch Zufuhr desselben an die Mutter in Betracht. Dies läßt sich sowohl durch direkte Bestrahlung der Mutter [Heß - Weinstock - Sherman (658), Gerstenberger - Hartmann - Smith (447, 450)] oder durch innere Gaben von bestrahltem Ergosterin [Aurnhammer - Kollman (43), vgl. auch Guggisberg (517) und Eufinger - Wiesbader - Focsăneanu (342)], aus rein quantitativen Gründen weniger oder kaum durch Lebertran [Heß - Weinstock (637), Gerstenberger - Hartman - Smith (447)] erreichen. Die antirachitische Kraft der Frauenmilch bleibt allerdings auch dann noch eine recht mäßige. Eine sichere Rachitisprophylaxe und Therapie wird durch dieses Verfahren nicht gewährleistet.

Bei künstlich ernährten Säuglingen, ebenso auch im späteren Alter könnte die Stelle der durch antirachitische Behandlung der Mutter an Rachitisschutzstoff angereicherten Frauenmilch, die Milch von ähnlich behandelten Tieren (Kuh, Ziege) einnehmen. Dieser Weg wurde dann in der letzten Zeit vielfach beschritten. So weiß man heute, daß die direkte Bestrahlung bei laktierenden Ziegen [Steenbock - Hart - Hoppert - Black (1365)], weniger — aber noch deutlich — bei Kühen [Völtz - Kirsch - Falkenheim (1460, 1461), Falkenheim (349), Bruck - Bresok - Pirquet - Wagner (181)] mit der Quarzquecksilberlampe die antirachitische Kraft der gelieferten Milch zu erhöhen vermag. Die Anreicherung der Milch an D-Vitamin bleibt bei diesem Vorgehen geringer als bei der direkten Bestrahlung der Milch, aber immer noch deutlich ausgeprägt (s. folgende Tabelle). Daß auch die natürliche Sonnenstrahlung bei Tieren zu einer am Rachitisschutzstoff, wenn auch gegenüber der Norm nur sehr mäßig [Hart - Steenbock - Elvelyem - Scott - Humphry (579), Steenbock - Hart - Rissing - Hoppert (1366)] angereicherten Milch führen kann, beweist die Tatsache,

daß die Milch der Kühe auf dem Weidegang stärker antirachitisch aktiv zu sein pflegt, als die der am gleichen Grünfütter, jedoch in einem dunklen Stall gehaltenen Kontrollen [Luce (931), Boas - Chick (144), Chick - Roscoe (217), Supplee-Dow (1392)]¹. Für die Praxis haben sich alle diese im engeren Sinne indirekten Methoden, auch die Milch ultraviolett bestrahlter Kühe nicht bewährt. Sie können für eine allgemeine Rachitisprophylaxe und Therapie nicht empfohlen werden und besitzen mehr eine theoretische Bedeutung.

Tabelle nach Steenbock - Hart - Hoppert - Black (1365).

Milchmenge täglich ccm	Milch unbestrahlt	Milch 30' bestrahlt	Milch einer Ziege, die täglich 30' bestrahlt wurde		
			Die Milchzufuhr beginnt am		
			4. Tage	9. Tage der Bestrahlung	17. Tage
0,2		—			
0,5		+ ?			
1,0	—*	++	—	—	—
2,0	—	+++	+	+ ?	—
4,0	—	++++	++	+	++
6,0	—		++	+	+++
8,0	— ?	++++	+++	++++	++++
12,0	+		++++	++++	++++

* Die Zeichen — und + bedeuten die Wirkung der Milch auf die experimentelle Rattenrachitis.

Die symptomatische Behandlung der Tetanie.

In der Genese der idiopathischen Tetanie haben wir zwei verschiedene, voneinander scharf getrennte Vorgänge zu unterscheiden. 1. Die vorbereitende, übergeordnete, „rachitische“ Stoffwechselstörung, und 2. die Verschiebung der normalen inneren Ionenkonstellation im Sinne der Ca-Entionisierung, die dann die tetanischen Reaktionen auslöst. Es ist zweckmäßig, diese Zweiteilung auch in unserem auf die Therapie und die Prophylaxe gerichteten Bestreben einzuhalten.

Eine erfolgversprechende kausale Therapie und Prophylaxe wird nur durch die Bekämpfung bzw. Verhütung der Grundstörung zu erreichen sein. Die Maßnahmen, die die Rachitisprophylaxe und die Therapie beherrschen, so in erster Linie die direkte Bestrahlung oder Zufuhr von bestrahltem Ergosterin, bestrahlten Nährstoffen und vom Lebertran, gelten ebenso auch für die Tetanie.

Die therapeutische Wirkung dieser direkt auf die rachitische Grundstoffwechselstörung gerichteten Verfahren tritt erst nach Ablauf von mehreren Tagen, meist Wochen, jedenfalls aber nicht sofort in den ersten Behandlungstagen in Erscheinung. Bei vollentwickelter Tetanie mit schweren Krampfausprägungen (Apnoe), eklampthischen Krämpfen usw. können und dürfen wir uns demnach mit der Einleitung der antirachitischen Therapie nicht begnügen. Hier müssen

¹ Zufuhr von Lebertran ist bei Kühen unwirksam [Wagner-Wimberger (1478), da er in nativem Zustande bei Herbivoren gar nicht oder nur wenig, erst in Emulsionsform resorbiert wird [Völtz - Kirsch - Falkenheim (1461)].

zumindest in den ersten Tagen, bis die Störung des Kalk- und Phosphatstoffwechsels wieder behoben ist, zur Abwendung der Lebensgefahr auch symptomatisch wirkende Mittel, die die zweite, die auslösende Bedingung, die Ca-Entionisierung zu bekämpfen helfen, zur Anwendung gelangen. Die bereits erwähnte anfängliche tetanieverschlimmernde Wirkung der ultravioletten Strahlen ist dabei ebenfalls zu berücksichtigen.

Die theoretischen Voraussetzungen und Möglichkeiten der symptomatischen Bekämpfung der Tetanie haben wir schon bei der Besprechung der Pathogenese ausführlich erörtert. An dieser Stelle sollen aus den vielen Einzelheiten nur noch die praktischen Folgerungen gezogen werden.

Die Behandlung kann durch Medikamente oder aber auch — freilich eher nur zur Unterstützung der ersteren — mit Hilfe einer besonderen Ernährungsregelung erfolgen.

Unter den Arzneien, die den erweiterten Loebischen Quotienten im gewünschten „antitetanigenen“ Sinne zu verändern vermögen, sei an erster Stelle der Kalk genannt [Netter (1048), Göppert (460), Blühdorn (140, 141) u. a.]. Besonders bewährt haben sich und trotz ihres schlechten Geschmacks zu bevorzugen sind die Halogenverbindungen des Kalkes, in erster Linie das Calciumchlorid. Die spezifische Kalkwirkung wird hier noch durch die acidotische Umstimmung des Stoffwechsels verstärkt. Ein sicherer Erfolg tritt aber nur bei Anwendung hoher Dosen ein [Göppert (460), Blühdorn (140, 141), Klose (834) u. a.]. Man gibt bei manifester Tetanie der Kinder täglich 5—6 g, bei Erwachsenen 10 g Calcium chloratum siccum — verteilt auf die einzelnen Mahlzeiten —, entweder allein, in einer 10⁰/₀igen Lösung, oder aber in der folgenden Form (Göppert).

Calcium chloratum sicc.	30,0/250,0
Liqu. ammonii anisat.	3,0
Gummi arab.	2,0
Syrup ad	300,0

M.D.S. 5—8mal täglich ein Kinderlöffel.

Das Repocal ist ein fertiges besser schmeckendes CaCl₂-Präparat. An Stelle des CaCl₂ kann auch das CaBr₂ in gleichen Dosen verwendet werden [Wolff (1552)].

Die anorganischen Kalksalze dürfen nur mit der Nahrung (Milch) vermischt verabreicht werden. Die unverdünnte, stark dissoziierte Salzlösung kann sonst leicht zu einer Verätzung der Magenschleimhaut führen, die sich dann klinisch in einem schweren, vergiftungsähnlichen Krankheitsbild kundgibt [blutiges Erbrechen, Herzschwäche, Kollaps, erschwerte dyspnoische Atmung usw. — Verfasser (550)]. Diesen lokalen Salzeffekt (Ätzung) vermögen nur die Eiweißkörper der Milch — vielleicht ebenso noch andere Schutzkolloide — auszuschalten.

Durch die weniger wirksamen¹ organischen Kalkverbindungen (Calcium lacticum, aceticum) können Erfolge nur bei Verwendung sehr großer Salzmengen 15—30 g pro die, erzielt werden.

Bei peroraler Applikation tritt der gewünschte Kalkeffekt erst nach Stunden, meist sogar nur nach den ersten 24 Stunden ein. In dringenden Fällen (Status eclampticus, schwere gehäufte apnoische Krämpfe) kann auch der parenterale

¹ Siehe S. 888.

Weg beschritten werden: 2—5 ccm einer 10⁰/₀igen CaCl₂-Lösung oder 1/2 bis 1 Ampulle Afenil beheben bei intravenöser Zufuhr momentan sämtliche tetanische Symptome. Das gluconsaure Kalksalz [„Sandoz“ — Rothlin (1227)] kann auch intramuskulär, ohne die Gefahr von Gewebnekrosen gegeben werden.

Die antitetanigene Kalkwirkung klingt sowohl nach peroraler wie auch nach intravenösen Gaben in einigen Stunden wieder ab. Zur Verhinderung des stets drohenden Rückfalls muß die Kalkzufuhr so lange fortgesetzt werden, bis die parallel dazu eingeleitete kausale Therapie diese Gefahr vollauf beseitigt¹. Die parenterale Applikation kann auch auf eine einzige Injektion beschränkt bleiben, sofern nur gleichzeitig auch schon mit der peroralen Zufuhr begonnen worden ist.

Auf indirektem Wege, allein durch Erzeugung einer Acidose, läßt sich — wie schon ausführlich erörtert — bei der Tetanie ebenfalls leicht eine symptomatische Heilung erzielen. So wirkt peroral verabreichtes Salmiak (NH₄Cl) in auf die einzelnen Mahlzeiten verteilten Dosen von 4—6 g pro die prompt und zuverlässig antitetanigen [Freudenberg-Verfasser (404), Blühdorn (143), Johannsen (789), Lindberg (918), Woringer (1554), Gamble-Roß (430), auch bei der Erwachsenen tetanie Dennig (271)].

Die 10⁰/₀ige NH₄Cl-StammLösung muß ebenso wie die CaCl₂-Lösung zur Abschwächung der Ätzwirkung stets mit Milch vermischt verabreicht werden. Toxische Nebenerscheinungen, die bei der Salmiakmedikation in seltenen Fällen zur Beobachtung gelangen, beruhen entweder auf einer doch nicht völlig verhüteten Verätzung der Magenschleimhaut oder auf einer unvollständigen Neutralisation des NH₄-Radikals in der Leber (durch Harnstoffsynthese) und somit auf einer Ammoniakvergiftung.

Das wegen seines besseren Geschmackes anstatt des Salmiaks empfohlene saure Ammoniakphosphat [Adlersberg - Porges (16)] kann bei der Tetanie der Erwachsenen (in Dosen von 15—20 g täglich) mit Erfolg verwendet werden, scheidet jedoch für die Therapie der Säuglingstetanie wegen seiner darmgärungsfördernden abführenden Eigenschaften aus [Verfasser (536)].

Der gleiche indirekte Effekt wie durch Ammoniaksalze wird auch durch eine mit Salzsäure versetzte Milch erreicht [„Salzsäuremilch“ — Scheer (1256)]. Zu diesem Zwecke werden 600 ccm Vollmilch mit 400 ccm n/10 oder aber, falls eine so starke Verdünnung nicht erwünscht wäre, mit 40 ccm n/1 HCl verrührt und dann in der üblichen Weise mit Zucker gesüßt. Zur Vermeidung starker Gerinnsel muß die Säure der vorher schon aufgekochten und abgekühlten Milch tropfenweise unter ständigem Rühren beigelegt werden [Scheer - Müller-Salomon (1259)].

Im Verlaufe der Salzsäuremilchtherapie, wie überhaupt nach Zufuhr von acidotisch wirkenden Mitteln kann es gelegentlich zu einer mehr oder minder starken Cylindurie kommen, der jedoch keine pathologische Bedeutung zukommt [Freudenberg (412), Feuchtwanger - Lederer (358), v. Bernuth - Duken (100)].

Die geforderte Umstellung der tetanigenen Ionenkonstellation an der Grenzfläche Nerv: Gewebssaft führen auch subcutan oder intramuskulär verabreichte Magnesiumsalze herbei [Berend (88)]. Zur Beseitigung schwerer manifester Erscheinungen bedarf es etwa 0,2 g Magnesium sulfuricum pro Kilogramm Körpergewicht aus einer 8⁰/₀igen Lösung. Die Wirkung tritt danach rasch ein, klingt aber nach einigen Stunden wieder ab.

¹ Diese Schlußfolgerung gilt für die Gesamtheit der symptomatisch wirkenden Mittel.

Auch Strontiumsalze haben sich sowohl nach peroraler wie auch nach intravenöser Zufuhr bei der Tetanie der Erwachsenen und der Säuglinge gut bewährt [Hirsch (684), Freudenberg (411), Tezner (1420)]. Sie schmecken fast so schlecht wie die Kalksalze und verlangen gleich hohe Dosierung.

Das sehr teure und neben den erwähnten Mitteln durchaus entbehrliche Parathyreoidhormon eignet sich ebenfalls zur symptomatischen Therapie der Tetanie [Collip - Leitch (230), Leitch (905), Petty - Stoner - Schaffer (1115), Hoag - Rivkin (688, 689), Beumer - Falkenheim (110), Brehme-Verfasser (172), Gibson (454), Moll (1018), Shohl-Wakemann - Shorr (1336)] versagt jedoch nach unseren eigenen Erfahrungen [vgl. auch Hoag-Rivkin, Gibson, Shohl-Wakemann - Shorr u. a.], auch in dieser Hinsicht gar nicht selten. Außerdem führt es gelegentlich, auch ohne ausgeprägte Hypercalcämie zu unangenehmen toxischen Symptomen (Erbrechen, Blässe, Durchfall — Brehme-Verfasser).

Bei akuter Lebensgefahr oder bei besonders schweren Krampfüberungen können auch echte Narkotica oder sedativ wirkende Mittel mit Erfolg verwendet werden. Freilich einer tiefen Äther- oder Chloroformnarkose braucht man sich heute, im Gegensatz zu früher, in keinem Falle mehr zu bedienen. Schon Chloralhydrat (per os 0,25—0,5 g, als Verweilclysma 0,5—1,0 g), Urethan (1,0 g per os oder in Klysma), auch Luminal (0,06—0,1 g per os oder subcutan 0,08—0,12 als lösliches Luminalnatrium in 20% der Lösung) leisten bei der symptomatischen Bekämpfung der Tetanie zur Unterstützung der gleichzeitig eingeleiteten Kalk- oder Salmiaktherapie vortreffliche Dienste.

Bei schweren apnoischen Anfällen mit Atemstillstand oder drohender Herz-tetanie empfehlen Kassowitz (811) „kräftiges Anblasen des Gesichtes aus unmittelbarer Nähe oder klatschendes Begießen mit Wasser“, Heubner (674) die künstliche Atmung, wieder andere die Herzmassage, intrakardiale Adrenalin-, Atropin- [Cordsreß (241)] und intravenöse Kalkinjektionen.

Die Ernährungstherapie der Tetanie besteht in einer zweckentsprechenden Regelung der Ernährung, mit dem Ziele tetanigen wirkende Komponenten aus der Nahrung tunlichst fernzuhalten. Dies läßt sich — wie schon dargetan — am sichersten durch den Übergang von der künstlichen zur natürlichen Ernährung erreichen. Die Frauenmilch spielt sogar auch schon in der Prophylaxe der Tetanie eine gewisse Rolle, denn sie verhindert, trotz vielleicht schon bestehender Rachitis, in der Regel die Ausbildung der tetanigenen Ionenkonstellation. Indes ist diese Prophylaxe häufig ebenfalls nur eine symptomatische; eine einmalige Zufütterung der phosphatreichen und auch in anderer Beziehung tetanigenen Kuhmilch vermag bei solchen Kindern die Tetanie häufig zum Ausbruch zu bringen. Bei schon bestehender manifester Tetanie hilft die Frauenmilch, zumal in Unterstützung einer gleichzeitig eingeleiteten medikamentösen Behandlung, die Übererregbarkeit in kurzer Zeit zu unterdrücken und bei fortdauernder Zufuhr auch ein erneutes Aufflackern zu verhindern.

Angesichts der großen Reihe außerordentlich prompt und sicher wirkender Arzneien hat die Anwendung der Frauenmilch in der Tetanitherapie neuerdings mit Recht viel von ihrer früheren Bedeutung eingebüßt. Wir werden sie mit Ausnahme sonstiger Indikationen (Ernährungsstörungen) in keinem Falle anzuwenden brauchen. Dies um so weniger, als wir mit Hilfe der frühzeitig eingeleiteten kausaltherapeutischen Verfahren in der Lage sind, die

rachitisch-tetanische Stoffwechselstörung heute bereits in einigen Wochen restlos zu heilen. Unter diesen Umständen werden wir aber bei den vorher künstlich ernährten Kindern nicht allein auf die natürliche Ernährung verzichten, sondern die Ernährungsregelung auch sonst auf das Notwendigste beschränken können.

Zu Beginn der Behandlung bedient man sich mit Vorliebe der erregbarkeits-herabsetzenden Wirkung kurzer Hungerperioden (höchstens 12 Stunden) oder einer Mehlahrung [Mehlsuppe, Fischbein (365), Finkelstein (364)]. Die Einschränkung der Milchzufuhr in Form von gewöhnlichen Milchverdünnungen oder sonstigen milcharmen Gemischen [z. B. das Sahnemilchzuckergemisch von Wernstedt (1514, 1515), der Eimehlbrei — mit Kalk — von Klinke (827)], bei gleichzeitig kalorisch ausreichender Ernährung, soll nach Möglichkeit während der ganzen Dauer der Behandlung durchgeführt werden. Überfütterung mit der stark tetanigenen Kuhmilch ist stets zu vermeiden. Zufütterung von Gemüse, von Fleischbrühe soll bei bedrohlichen tetanischen Manifestationen ebenfalls unterbleiben. Bei Einhaltung dieser spärlichen Vorschriften wird auch die im Hinblick auf die Tetanie besonders unzweckmäßige künstliche Ernährung den Heilungsprozeß nicht zu stören vermögen. Damit hätten wir aber unseren Zweck vollauf erreicht.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- | | | |
|---|---|---|
| <p>Abderhalden, E. <i>1</i>, 328, 339, 670.
 Abelin 327, 328, 329, 337, 396, 397, 398, 399, 405.
 — J. 2, 5, 7, 13.
 Abels 753, 823, 824, 825.
 Abernethy 664, 684, 699.
 Abraham 764.
 Abramson 154, 218.
 Achard 223.
 Achtley 159.
 Ackerson 753, 853.
 Acuna 494.
 Adam 753, 821, 823, 851, 888, 891, 924, 936, 937, 942, 947, 948, 953.
 Adams 949, 950.
 Adamson 126, 133.
 Adler, E. 58, 71, 72, 75, 80.
 Adlersberg 753, 791, 870, 871, 886, 887, 892, 894, 964.
 Aeby 154, 163.
 Aengenendt 753, 919, 936.
 Agduhr 753, 949.
 Ahl 266.
 Ahlgren 159.
 Aidin 753, 936.
 Akiija, Minoree 753, 883.
 Albrecht 494.
 Alchieri, A. 664, 684, 711.
 Aldershoff, H. 501, 585, 659.
 Aldrich 648.
 Aldrik 494.
 Alessio, F. 2.
 Alise, M. d' 664, 684, 709.
 Allimant 792.
 Allison, R. S. 2.
 Allaire 575.
 Alpin 407.
 Altschul, Ph. 273, 282.
 Alwens 154, 753, 841, 878, 907, 959.
 Ameghino, Arturo 495, 532.
 Amy, L. 761.
 Anders 594, 634.
 Andersen 696, 793, 936.
 Anderson 258, 259, 494, 592, 768, 774, 820, 831, 835, 886, 888, 889, 914, 927.
 — Grace 754.
 Andreef 494, 530.
 Andrew 494.
 Andrianoff, N. 59, 67.
 Angelis, de 126, 151.</p> | <p>Anitschkoff 259.
 Anton 494, 572.
 Apert 508, 754, 905.
 Apfelbach 409, 418.
 Appelbaum 499, 569.
 Aoki 497, 508, 535, 540, 541.
 Archer, B. W. C. 7.
 Arendt, J. 666, 684.
 Arkin 407.
 Armand 914.
 Armand-Delille 754.
 Arndt 417.
 Arnell, S. 407, 417.
 Arneith 154.
 Arnheim 494, 578, 664, 672, 684, 712.
 Arnold, K. 501.
 Arnstein 248.
 Aron 2, 628, 754, 829, 931.
 Arrak 154.
 Arthus 246, 251, 258.
 Arvay, v. 328, 339.
 Arzt 407.
 Aschenheim 754, 836, 838, 868, 891.
 — E. 664, 734.
 Aschner 2.
 — B. 664, 745.
 Aschoff 190, 408, 468, 809.
 Ash 494.
 Ashcroft 754.
 Asher 338.
 Ascoli, M. 241, 258.
 Askanazy 408, 417, 429.
 Askenstedt, F. C. 154.
 ABmann 408, 462.
 Astwazaturow 494.
 Atchley 218.
 Atwater, W. O. 664, 665, 679, 694, 710, 711, 722, 724, 732, 740.
 Aub 818, 894, 895, 896, 898.
 Aubel 14.
 Auber 2.
 Aubert, P. 665.
 Auden 494.
 Auerbach 154, 163.
 Aufrecht 154.
 Aumont, G. 5.
 Aurnhammer 754, 825, 931, 932, 936, 961.
 Austin 758, 886.
 Avroroff 669, 713.
 Axhausen 417.</p> | <p>Aymès 6, 8.
 Ayrey 754.
 Azzi, A. 665, 683, 694, 713, 718.
 Baagöe 262.
 Baar 266, 869, 874, 875, 879, 880, 884, 885.
 — H. 273, 310, 319, 754.
 — V. 273, 310.
 Bach 754, 918.
 Bacharach, A. L. 778, 852.
 Backus 760, 870.
 Bachmann 328, 340, 341.
 Baer, G. 126, 149.
 Bähr 181, 195.
 Baginski 494, 570.
 Bahl 754, 936.
 Bahn 2, 13, 328, 330, 338, 340, 397, 398, 400, 405.
 Bahrdt 665, 695, 734.
 Bailey, P. 2.
 Baird Hastings 794.
 Baker 666.
 — M. L. 59, 82.
 Bakucz 754.
 Bakwin-Bakwin 754.
 Balaban 495, 509.
 Baldes, K. 57, 75.
 Baldwin, F. M. 754.
 Baldwin 864.
 Ballow 549.
 Baló 496, 519, 520.
 Bamberg 754.
 Bamberger 754, 818, 932, 941, 947.
 Bandelier 126, 149.
 Barabas, v. 126, 128, 146.
 Baranski 754, 864.
 Barbacci 409.
 Barbazzi 462.
 Barber 754, 905.
 Barbier 495, 508.
 Barbour, H. G. 665.
 Bardach 495, 507, 509, 513, 518, 521, 526, 528, 551, 610.
 Bardsley 952.
 Barenberg 754, 825.
 Barinetti, C. 2.
 Barkan 667, 694.
 Barker 754, 870.
 Barkman 2.</p> |
|---|---|---|

- Barnett 805, 854, 953.
 Barr 755, 818, 897.
 Barral 665, 699.
 Barratt, W. 665, 684, 697, 709,
 714, 717.
 Barre 499.
 Barrenscheen, H. K. 56, 78, 79.
 Barth 126, 145.
 Barthez 142, 755, 882, 883.
 Bartholémy 5, 7.
 Basch 154, 755, 891.
 Basler, A. 154.
 Bastiaanse 501, 585, 589, 655.
 Battaerd, P. 91, 115.
 Batten 570.
 Bauer, J. I, 2, 7, 35, 273, 274,
 314.
 — Julius 257.
 — K. H. 755.
 Baum 575.
 Bauman, L. 2.
 Baumann 4, 755, 913.
 Baumgärtner 665, 686.
 Baumgartner 502.
 Baur, H. 2.
 Bayer 755, 873.
 Bayle, G. L. 126, 131.
 Bazett, H. C. 755, 883.
 Beale, L. P. 154.
 Becher 665, 746.
 — Franz 408.
 — H. 326, 333.
 Beck 408, 883, 933, 935.
 — R. 755, 821.
 — W. 755.
 Becker 417, 784, 848, 960.
 Beckmann, K. 154, 200, 201,
 202, 203, 215, 217.
 Bedingfeld 495, 576.
 Beebe 755, 874, 878.
 Behmack 495.
 Behrendt 836, 872, 873, 874,
 881, 882, 884, 895, 948,
 954.
 — H. 755.
 Behrens 414, 782, 825, 935.
 — R. 273, 311.
 Behring 248, 249, 252.
 Beisken 126, 135, 136.
 Belard 154.
 Bélot 408.
 Benatt 755, 887.
 — A. 91, 117.
 Benavente, J. G. 755.
 Benda 462.
 — Th. 273, 311.
 Bendix 573.
 Benedict 4, 9, 10, 15, 16, 17,
 25, 664, 665, 666, 667, 669,
 673, 674, 679, 682, 683,
 684, 688, 689, 694, 695,
 696, 704, 706, 710, 711,
 712, 713, 716, 717, 718,
 719, 720, 721, 722, 724,
 725, 726, 727, 728, 732,
 740.
 Benedict, C. G. 666.
 — F. G. 665.
 — Fr. 2, 899.
 — G. 770.
 Benedikt 329, 341, 395, 399,
 402, 495.
 Beneke 126, 146.
 Benett 797, 852, 853, 857.
 Beninde 755, 827, 841.
 Benjamin 126, 152, 755, 829.
 Benjamins, C. E. 91, 96, 97,
 102, 108, 111, 112, 113,
 118, 122, 124.
 Benninghoven 3, 41.
 Berberich 755, 948.
 Berend 755, 964.
 Berendt 154, 218.
 Berg, R. 755.
 Bergeim, O. 755.
 Berger 273, 311.
 Bergeron 126, 143, 285.
 Berghinz 495.
 Berglund, H. 57, 78, 79.
 Bergmann, v. 154, 189.
 Bergmann, G. v. 1, 2, 7, 12,
 34, 35, 36, 37, 38, 39, 43,
 46, 48, 329, 349, 350.
 Bergstrand 154, 211.
 Berkeley 755, 874, 878.
 Berliner 126, 147, 775, 859.
 — B. 273, 277, 314.
 — M. 666, 684.
 Berlot 410.
 Berman 755.
 Bermann 530.
 Bernard, L. 126.
 — Léon 149.
 Bernhardt 327, 336, 648,
 756.
 — Hermann 1, 2, 7, 8, 12, 13,
 15.
 Bernheim 126, 149, 756, 787,
 947.
 Bernot 487.
 Bernstein 330, 351, 495.
 — A. 328.
 Bernuth, v. 756, 964.
 Bertolani, A. 3, 8.
 Bertoye 787, 913.
 Besnier 126, 133.
 Bessau 126, 137, 535, 571, 576,
 951.
 Bethke 756, 853, 854, 893,
 950.
 Betke 769.
 Beumer 622, 624, 756, 864,
 867, 889, 924, 933, 935,
 965.
 Beykirch 592.
 Biancani-Bianceni 756.
 Bianchi 412, 418.
 Biasotti, A. 56, 72, 73.
 Biberstein 247, 262.
 Bidder 163.
 Biebl 408, 418.
 Biebrich, R. 408.
 Biedl 873, 882, 895.
 — A. I, 3, 7, 8, 12, 18, 45,
 154, 165, 252, 342.
 Bieling, O. 666, 709.
 Bien, Z. 275.
 Bienenfeld, B. 241, 265.
 Bier, A. 154, 168.
 Bierich, R. 408.
 Biffis, P. 3, 8.
 Bigelow 861.
 Biggs, A. D. 408.
 Bijl, J. P. 501, 585, 589.
 Billroth 472.
 Bills, Ch. 756, 775, 926, 927,
 929, 952, 953.
 Binet 32.
 Bing 797, 852, 857.
 Binger 871.
 — C. 756.
 Binner 551.
 Binswanger, F. 757.
 Birch-Hirschfeld 148.
 Birk 666, 695, 734, 756, 859,
 919, 955, 956.
 Bjerknæs 285.
 Black 798, 848, 850, 851, 853,
 854, 920, 921, 922, 923,
 961, 962.
 Blackfan 497, 508, 516, 933.
 — K. D. 767.
 Blake, A. V. 334.
 Blakeslee, G. A. 408, 471.
 Blanc, G. 502.
 Blanco, J. G. 58, 74.
 Blasi 495, 525.
 Blaxall 658.
 Blencke 756, 827, 841, 912.
 Bleuler 756, 843.
 Bleyer 487.
 Blish 753.
 Blüß 756, 853.
 Bloch 408, 757, 890, 912.
 — B. 247, 262.
 — C. E. 757.
 Bloomberg 754, 825.
 Bloß 161, 181.
 Blühdorn 757, 831, 875, 885,
 886, 888, 963, 964.
 Blum 757, 802, 862, 895, 935.
 Blumenfeld 414.
 Blumenfeldt 757, 881.
 Boas 757, 784, 854, 962.
 Bock, A. V. 786.
 Bodansky, M. 56, 78.
 Bodländer, G. 666, 684.
 Bodlik 516.
 Böge, H. 408, 417.
 Böhm 828.
 Böhmig 495.
 Boekelman, A. J. 91.
 — W. A. 91, 97, 99, 112.
 Boenheim 495, 569, 570, 571.
 Böttiger 758, 908.
 Bogaert, L. van 3.
 Bogdanowicz 502, 591.
 Bogert 801.

- Bohe 757.
— A. 57, 65.
Bohland 56, 78.
Bohn 273, 278.
Bok, S. T. 502, 585, 655.
Bokay, v. 495, 757.
Boles 408, 412, 418.
Bollay 311.
Bolsi 495.
Bonaba 495, 569.
Bonafe 499.
Bonat 790, 957.
Bond 757, 936.
— Carl D. 495.
Bondi, S. 91, 99, 100, 101.
Bonhoeffer 495.
Bonlade 142.
Bonnet 6, 14.
Boone 781, 788, 789, 859, 914.
Boothby 3, 5, 15, 25.
Borchardt, M. 56, 78.
Borkowski 674, 683, 694.
Bornstein 3, 12, 343.
— A. 56, 79.
Borovsky 759, 866.
Borgeaud 804.
Borrino, A. 666, 684.
Bors 757.
Borst 126, 146, 462.
Boruttaw 757.
Bosanyi, A. v. 757, 851, 853,
892, 952.
Bosch 757, 919.
Bossert 606, 758, 885.
Bossi 758, 891, 959.
Botteri, Joh. Hugo 259, 267.
Bouchard, Ch. 1, 35.
Bouchardat, A. 56, 77, 82.
Bouillas 5, 8.
Bouman, L. 502, 655.
Bourdillon 758.
— R. B. 803, 927, 928, 929,
949.
Bourgarel 126, 143.
Bourguignon 758, 835.
Boussaguet 666, 711.
Bouwtdijk 501, 585, 589.
Bowler 861.
Bowy 575.
Boyd 758, 885, 886, 907.
Boyers 411.
Boyntinck, K. 56, 66.
Brahdy 758, 770, 877, 899,
900.
Brahm 758, 859.
Braine 759, 912.
Brancgli, E. 56, 66.
Brandenburg 127, 139.
Brannon 784, 874.
Brasi 156, 202, 215.
Bratusch 758, 884.
Brauch 263.
Brauer 414.
Brdlik 495, 508.
Brechet 690.
Breger 502, 602, 604.
Brehme 758, 770, 864, 866,
876, 877, 882, 894, 895,
896, 899, 900, 908, 935,
946, 947, 965.
Breinl 542.
Breitländer 417.
Brekke 789, 846, 854, 855.
Bremer 154, 171.
— F. 2.
Bresok 758, 961.
Bretonneau 952.
Brett, P. C. 59.
Brezina, E. 60, 79.
Brickwedde 756, 929.
Bright 191, 218.
Brinkmann 3.
Britanischky 154, 202, 215.
Brock 495, 567, 571, 758, 864.
Broden 3, 666, 709, 711.
Brodien 21.
Brösamler 266.
Brook 154, 218.
Brooke, R. 758, 838.
Brooks, L. M. 761.
Brougher 897.
— J. 758, 872, 886.
Brouwer 585.
Brown 161, 165, 168, 474,
495, 509, 510, 535, 758,
765, 831, 915, 916.
— H. W. 3.
Bruck 758, 961.
Brucke 154.
Brücke 218.
Brühl 273, 311.
Brugmann, W. 408, 423.
Brugsch, Th. 1, 35, 47, 57,
127, 129, 159.
Brummer 127, 143.
Brunken 804.
Brunner, A. 408.
Brunner, H. 274, 314.
Brunnow, S. 3.
Bruns 155, 175, 825.
Brusa 260, 271.
Bruun 899.
Buchbinder 758, 759, 861, 886.
Buchem, F. S. P. van 91, 108.
Buchheister 671, 691.
Buchholz 759, 919.
Buchowski 516.
Bücklers 495.
Bürger, F. 666, 746.
Bürgers 462.
Bulger 755, 790, 818, 870, 898.
Bullmann 495, 508.
Bundesen 759.
Bunting 462, 474.
Burekhardt 764.
Burge 14.
Burgers 408.
Burgeß 759, 862, 863.
Burghard 128, 142.
Burhans 759, 767, 819, 858.
Burman 408, 417, 486.
Burns 759.
Busch, D. W. H. 127.
Buschke 759, 856, 864.
Buschmann 618, 759, 931, 935,
959.
Buttenweiser 759.
Buys, de 761, 820, 858, 954.
Bychowski 495.
Byfield 759, 960.
Byloff, K. 3, 8.
Caccia 575, 576.
Caccuri, Se. 3.
Cahan 851, 954.
— M. H. 780, 851, 954.
Cajori 759, 883.
Calvin 759, 817, 866.
Cambell, A. 881.
Camerer 666, 695.
Cameron 759, 883.
Caminopetros 502.
Campbell, J. A. 759.
— W. R. 56, 58, 72, 74, 75,
76, 80.
Camus 575.
Canestro 759, 878.
Cantarow 894.
— A. 759.
Carina-Pratesi 408.
Carlslaw, J. 408, 417.
Carman 408, 418.
Caronia 127, 150, 151.
— G. 241, 258.
Carpenter 2, 15, 329, 666, 669,
673, 674, 679, 695, 713.
Carr 781, 960.
Carrier, E. B. 155, 161, 167,
168, 175, 181.
Carter 759, 912.
Caspari 676, 759, 838.
— W. 666.
Casparis 781, 912, 913, 916,
958.
Cassano, C. 666, 684, 746.
Cassel 127, 151.
Castan, P. 59, 64.
Castel, du 127, 133.
Castex, M. R. 3.
Cathcart, E. P. 56, 72.
Catsaras, J. 408, 418.
Caulaert, van 757, 862.
Caven 894.
— W. R. 759.
Cavins 759, 853, 857.
Ceni 3, 47.
Chace 759, 870.
Chancellor 821.
Channon, H. J. 762.
Chaoul, H. 408, 423, 472, 474,
488.
Chaplin 759.
Chaptal 782, 862.
Chauffard 219, 223.
Chauveau, A. 91, 110.
Chavernac 575.
Chawkin 3.

- Cheadle 759.
 Chick 757, 760, 761, 841, 854, 907, 919, 920, 950.
 Chi Che Wang 6, 7.
 Chick, H. 760, 761, 793, 955, 962.
 Chi-Tung-Feng 786, 831, 832, 843, 859.
 Chodominsky 155.
 Chodounsky 186.
 Chown 776, 869.
 Christeller 760, 808, 809, 846.
 Christie 769, 817.
 Christou 783, 922.
 Chutaro Tomita 166.
 Chvostek 222, 835.
 Ciampi 495, 532.
 Claman 798, 936.
 Clare 798, 852, 854, 953.
 — J. L. 782.
 Clark 760, 831, 873, 894, 896.
 Clarke 248.
 Claude 495, 533.
 — H. 3, 8.
 Claussen 161, 215, 216.
 Clay 495.
 Cleland 542.
 Clerc, A. 91, 92, 103, 105, 122.
 Clifford 948.
 — J. 762.
 Coade 759.
 Cobet, R. 666, 716, 747.
 Cobori 396.
 Coca 259.
 Cockayne, E. A. 760.
 Coerper 601.
 Cohen 219, 760, 801, 871, 909.
 Cohn 670, 734.
 — M. 408, 427.
 Cohnheim 155, 172, 666, 731.
 Colin 667.
 Collazo 760, 948.
 Collin 495.
 — R. 3.
 Collip 760, 831, 870, 873, 893, 894, 896, 942, 965.
 Combemale, F. 495, 648.
 Comby 760, 825.
 — J. 495, 502, 508, 580.
 Compère 760, 784, 888.
 Compes 760, 935.
 Conradi 434.
 Constantinidi 675.
 Conti 760, 935.
 Cooke 89.
 Coolidge 780, 930.
 Cori, C. F. 56, 79.
 — G. T. 56, 79.
 Corley, R. C. 56, 79.
 Corsdreß 760, 965.
 Cottrell 496.
 Courtney 758, 885.
 Coward 761, 949, 950, 951.
 — K. H. 762.
 Cowell 761, 931, 936.
 Cox 756, 927.
 — E. H. 57, 64.
 Cozzolino 127, 140, 761, 825.
 Cracium, E. 411.
 Cramer 328, 337.
 — E. 667, 672, 684, 692, 703, 717.
 — M. 57, 59, 64.
 — O. 408.
 Creighton 950.
 — M. 762.
 Creutzfeld 567.
 Creveld, S. von 57, 79.
 Crichton 763.
 Crile, G. W. 3.
 Cristina, G. 241.
 Critchley 761.
 Croftan 1.
 Crofts, J. M. 58, 70.
 Crouter 759, 790, 883.
 Cruikshank 667, 684, 699, 761, 872, 876.
 Cruickshank, E. W. H. 57, 80, 88.
 Curschmann 328, 340, 341, 495, 761.
 — H. 8, 408.
 Curtis 3, 25.
 Cushing 3.
 Czepa, O. 408, 483, 484.
 Czerny 266, 408, 502, 761, 827, 828, 829, 845, 954, 960.
 Dahle 776.
 Dale 266.
 — H. H. 155, 166, 173, 193.
 Dalsace 783, 922.
 Dalton, I. 667, 699.
 Dalyell 760, 761, 841, 920.
 Dam, van 3.
 Dammann, K. 3, 8.
 Danadschiëff 495.
 Daniel, I. 667, 743.
 Daniels 759, 761, 798, 859, 921, 923, 950, 960.
 — F. 765.
 Danisch 893.
 — F. 761.
 Danmeyer 761, 790, 914.
 — F. 777.
 Danzer 157, 175.
 Darany 463.
 Dargallo 248.
 Dauber 495.
 Dautwitz 408, 413, 423, 427.
 David, O. 3.
 Davidson 498, 574, 576.
 Davies 761.
 Déchaume 499.
 Debove 3.
 Debray 912.
 — L. J. 792.
 Degkwitz 604, 614, 632, 754, 761, 859, 932, 933, 934, 936, 937, 941, 942, 943, 945, 946, 947, 948.
 Dehmuth 761.
 Deicher 496, 569.
 — H. 156, 188.
 Deiß 127, 145.
 Dejust 761, 929.
 Delaville 757, 862.
 Delbet 462.
 Delille 914.
 Demetrescu-Baldovin 127, 139.
 Demme 140.
 — Hans 502.
 Demole 496.
 Demuth 865, 880.
 Deneke 155.
 Denes 788, 925.
 Denis 825, 874, 885, 933.
 —Hobson 155, 218.
 — W. 761.
 Dennig 761, 897, 964.
 — A. 667, 741.
 Dennis 786.
 Dercum, F. 3, 8.
 Deschamps 142.
 Desjardins 408, 425, 472, 475, 476.
 Detre-Deutsch 249.
 De Witt H. Sherman 591.
 Dibbelt 761, 848, 859.
 Dick 252.
 — G. 188.
 — H. 188.
 — L. 762.
 Dieterich 762, 856.
 Dietrich 127, 146, 274, 496.
 Dieupart 126.
 Dinegar 498.
 Dixon 755, 818, 898, 948.
 — W. E. 762.
 Dochez 253.
 Dodart 667, 699.
 Dodds 762, 821, 891.
 Doerr 496.
 — R. 241, 247, 259, 261, 265.
 Dössecker 408, 417, 425.
 Dold 463.
 Doleschall, F. 56.
 Doll 667.
 Dollfuß 6, 8, 785.
 Domagk, G. 408, 484.
 Donady 4.
 Donath 413, 469.
 Dorlencourt 670, 739, 912.
 — H. 762.
 Dorner 155.
 Dorno, C. 667.
 Doull 276.
 Doutrélepont 127, 133, 139.
 Dow 799, 932, 933, 962.
 Doxiades, L. 762.
 Draga 162, 169.
 Dragstedt 878, 888, 889, 896.
 — L. R. 762.
 Dresel 960.
 — A. 762.
 — K. 47.

- Dreßler 417.
 Drope, H. 408.
 Drucker 762, 831, 866, 867, 871, 872, 873, 875, 886.
 Drummond 953.
 — J. C. 762.
 Dubin 762, 953, 954.
 Dubinskaja 3.
 Du Bois 5, 12, 327, 336, 674, 680, 695, 712, 713, 722, 728, 732, 742.
 — D. 3.
 — E. F. 3.
 Dubs 274, 312, 318.
 Du Castel 127.
 Ducey 758, 886.
 Dürr 3, 12, 15, 328, 342.
 Dürk, H. 408.
 Düttman 763.
 Dujardin 262.
 Dicke, W. W. 241.
 Duken 135, 756, 762, 785, 818, 831, 875, 876, 905, 906, 960, 964.
 Dumas 791, 836, 912.
 Dun, R. C. 502.
 Duncan 3.
 Dunham 762, 822.
 Dunn 789, 853.
 Durand 778.
 Durant 905.
 Durenil 761, 929.
 Durig 155, 667, 684, 716.
 — A. 60, 79.
 Dutcher 776, 950.
 Dutcher, R. A. 762.
 Duval 155, 188, 196.
 Duzár 250, 496, 519, 520, 549, 762, 870, 882, 884.
 Dvorak 484, 488.
 Dye, M. 6.
 Dynkin 496.

 Ebaugh 496, 499, 508, 509.
 Ebbeke, U. 155.
 Ebel 667, 739.
 Eberstadt 418.
 Ebert 163.
 Eberth 154, 155.
 Ebstein 1, 409, 437, 496.
 Eckstein 3, 128, 135, 327, 335, 763, 824, 856, 864, 882, 913, 914.
 — A. 494, 599, 626, 634, 642, 661.
 Economo 3, 496, 506, 516, 521, 523.
 Eddy 763, 932.
 Edelmann 763, 827, 959.
 Edelstein 665, 666, 695, 734, 763, 935.
 Eden 763.
 Edens, E. 91, 95, 96, 108, 120, 121, 122.
 Ederer 763, 853.

 Edwards, W. 667, 714.
 Eichenberg, K. 242, 263.
 Eichholtz 763.
 Eichhorst 155, 496, 648.
 Eimer 667, 671, 691, 693, 707, 715, 716, 717, 746.
 Einthoven, W. 91, 113.
 Eisenmann 790, 870.
 Eisler 763, 795, 854.
 Eisner, G. 57, 79.
 Elek 328, 339.
 Elgin 592.
 Elias 832, 867, 871, 877, 881, 886.
 — H. 763.
 Eliassow, W. 57, 59, 82, 83.
 Eliot 817.
 — M. 763.
 Ellinger 33.
 — Ph. 878, 879.
 Ellioth, A. R. 408.
 Elliott 763.
 Ellis 888, 895.
 — A. W. M. 763.
 — M. M. 763.
 Elsässer 763, 816, 826, 829.
 Elschmig, A. 155, 219.
 Elsner 763.
 Elvelyem 771, 798, 852, 922, 961.
 Ely, J. O. 762.
 Embden 863, 880.
 — G. 57, 75, 79, 85, 88, 763, 764.
 Emerson 861.
 — W. C. 764.
 Emmerich, J. 274, 278.
 Emmes 329, 395, 666.
 Engel, K. 764, 957, 960.
 — St. 764.
 Eppinger 155.
 — H. 3, 8, 33.
 Epstein 126, 127, 128, 149, 150, 151, 948.
 — B. 765.
 Erdheim 764, 856, 892, 893, 897, 909.
 Erismann, F. 667, 684, 690, 700.
 Erlacher 764, 912.
 Escherich 127, 139, 155, 188, 189, 764, 836, 838, 881, 882, 883, 892.
 Esmein, Ch. 91, 92, 96, 122.
 d'Espine 142.
 Essinger 764.
 Etienne 127, 148, 150.
 Eufinger 764, 961.
 Ewald 43, 46, 155.
 — A. E. 1.
 Ewing, E. 91, 113.

 Faber 423, 762, 866, 867, 912.
 — E. 667, 730.
 — F. 757.

 Fabian, E. 409, 437.
 Fabre 764, 926.
 Fabricius-Möller 485.
 Fahr, Th. 155, 162, 182, 183, 184, 195, 219.
 Faillie 3.
 Fairbank 764, 905.
 Falk 759.
 Falkenheim 756, 802, 820, 866, 884, 895, 899, 901, 913, 917, 918, 921, 923, 931, 933, 935, 961, 962, 965.
 — C. 764.
 Falta 884.
 — W. 2, 3, 7, 8, 20, 35, 57, 78, 329, 330, 349, 351, 409, 667, 712.
 Fanconi 496, 764, 810, 820, 826, 906.
 Fano, de 496, 533.
 Farkas 828.
 — M. 274.
 Favre 3.
 Feer 127, 134, 311, 496, 516, 764, 839, 947.
 Fehling 891.
 Felcher 775, 817.
 Feldberg 328, 337.
 Felty 764, 870.
 Fendel 3, 8.
 Feng Chi Tung 818, 892.
 Ferguson 764, 845.
 Ferraro, Arm. 6.
 Ferri 764, 817.
 Ferrucini 462.
 Fétra, la 496.
 Fettle 764, 885.
 Feuchtwanger 764, 964, 965.
 Fiedler, E. 502, 593, 608.
 Figueira 764, 838.
 Findlay 765, 845, 859, 860, 895, 919, 954, 955.
 Finger 158, 249, 263.
 Finkelstein 134, 264, 266, 268, 496, 502, 570, 571, 602, 765, 830, 883, 884, 885, 887, 888, 966.
 — H. 56, 78.
 Fischbein 765, 885, 966.
 Fischer 410, 419, 423, 429, 462.
 — B. 488.
 — E. 57, 70, 173, 213.
 — F. 409.
 — H. 3, 8.
 — I. 765.
 — L. 765.
 — M. H. 155.
 — S. 3, 41.
 Fischl 765, 948.
 Fischler 765, 889.
 — F. 57, 74.
 Fischman 758, 928.
 FIVE 765.
 Flarer, Fr. 667, 684, 709.
 Flatow 329, 337.
 Flatten 667, 746.

- Fleck 496.
 Fleischmann 409.
 Flesch 765, 913, 935, 959.
 — H. 765.
 Fletcher, A. A. 56, 72, 74, 76.
 — M. 765, 905.
 Flexner 592.
 Flick, Lawrence F. 127, 131, 140, 147.
 Flügge 705.
 Flury 937.
 — F. 765.
 Focsaneanu 764, 961.
 Förster 765.
 Folin, O. 57, 78, 79.
 Follet 936.
 Follett 804.
 Foncin 805, 867.
 Fonseca, F. 3.
 Fonteyne 913.
 — P. 765.
 Foot, N. 3.
 Ford 472.
 — F. R. 504.
 Forest 496, 574, 576.
 Forschbach 3.
 Forsell 479.
 Forst 765.
 Fosbinder 951.
 — R. J. 765.
 Foster, G. L. 3, 41, 57, 78.
 — Moore 219.
 Fouet 792, 836.
 Fournier 148, 150.
 Fox 259, 933.
 — F. W. 765.
 Fränkel 409, 417, 419, 426, 461, 468, 762, 814, 912.
 — E. 270, 409, 414, 416, 466.
 Frank 96, 765, 871, 873, 874, 957.
 Frank, R. 3, 12.
 Franke 155.
 Frankel, E. M. 59, 75.
 Frankenberger, O. 409, 488.
 Frankenhäuser 274, 314.
 Frankl, v. 765.
 — Hochwarth, v. 830, 843, 870, 881.
 Frédéricq, L. 91, 93, 96, 110, 119.
 Frehse 155.
 Frei 127, 148, 149.
 — W. 471.
 Freise 766, 833.
 — R. 667, 737, 739, 745.
 Frenkel, H. S. 501, 585.
 Freud 570, 573, 580.
 Freudenberg 628, 630, 766, 821, 832, 836, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 881, 882, 884, 885, 886, 899, 902, 903, 964.
 — E. 755.
 Freudenthal, P. 766.
 Freund 409, 417.
 Frerichs, F. 57, 82.
 Frey 155.
 Frick 766, 890.
 Frieboes, W. 667.
 Friedberger 263.
 Friedemann, U. 156, 188, 189.
 Friedenthal 156.
 Frieder, A. 4.
 Friedländer 183.
 Friedmann 766.
 Friedrichsen, F. 57, 65.
 Fritz 158, 762.
 Fröhlich 766, 889.
 — A. 3, 21.
 Fromme 766, 827, 841.
 Frommel, E. 502.
 Froin 766, 874, 878.
 Frowein, B. 3, 8.
 Fuchs 766, 853, 916.
 — G. 766.
 Fünfgeld 766, 895.
 Fuerst 128, 134, 143, 766, 825.
 Fürth, Otto 2.
 Fuhrberg 795.
 Fulgham 592.
 Full 328.
 Funck, C. 270, 271.
 Funk 762.
 Fuyinaki 867.
 Gabbe 328, 339.
 Gabbi 462.
 Gabli 409.
 Gabor 792.
 Gärtner 833.
 Galaverdin 156.
 Galbraith 766, 767, 829, 845, 954, 959.
 Galen 845.
 Galeotti, G. 667, 683, 684, 694, 697, 704, 712, 718, 731.
 Galli 127, 144.
 — D. 496, 575, 576.
 Gally 417.
 Gamble, J. L. 767, 818, 820, 853, 864, 886, 887, 933, 964.
 Gamgee 767, 919.
 Gamma, C. 409.
 Ganghofer 496.
 Gantenberg 437.
 — Robert 325, 329.
 Gardener 933.
 Gardiner-Hill, H. 3.
 Gardner, J. A. 765.
 Garland 767, 955.
 Garré 411, 413.
 Gates, Fr. L. 767, 768, 871, 878, 897.
 Gay 575, 576.
 Gebhardt 767, 884.
 Gebhart 767, 955.
 Geelmuyden 3, 14, 39, 47, 48, 329, 396.
 Geffcken 780.
 Gehrt 618, 767, 935, 936, 947.
 Geigel 91, 117, 767, 881.
 Gélis, M. A. 57, 63, 64, 67.
 Generali 801.
 Génévrier 127, 150.
 Gennes, de 767, 783, 912.
 Genoese 767, 936.
 Georgantas 408, 418.
 Goppert 9.
 Geraghty 410.
 Gerhardt 148.
 — Carl 274, 275, 278, 317.
 Gerhartz 670, 684, 718.
 Gerlach 264.
 Gerstenberger 767, 817, 818, 819, 820, 821, 902, 915, 918, 955, 956, 961.
 Gerwiener 127, 145.
 Gery 793, 875.
 Gesell, R. 767.
 Geßler, H. 3, 22, 23, 37.
 Geus, de 767, 872, 874, 886.
 Gherardini, G. M. 156, 202, 215.
 Gibbs, N. 501, 504, 569, 574, 576, 580.
 Gibson 767, 895, 965.
 — A. G. 91, 113, 124.
 Gigon 3.
 Gil 767, 818.
 Gilbert, R. 409.
 Gildemeister 496, 502, 659, 660, 833.
 Gillern 767, 931.
 Gillet 474.
 Gindes 767, 845.
 Gins, A. H. 502, 503, 585, 586, 593, 594, 597, 604, 614, 620, 632.
 Gioseffi 502, 591.
 Gironcoli, de 761.
 Glahn 407.
 Glanzmann 768, 854.
 — E. 496, 502, 573, 574, 575, 576.
 Glaser 156, 160, 171, 496, 510, 511, 512, 604.
 — F. 409.
 Gleitsmann, H. 274, 276.
 Gliston 845, 846, 959.
 Glose 329.
 — W. 3, 25.
 Glynn, E. E. 502.
 Gmelin 326, 332.
 Goebel 801, 872, 878.
 — F. 126, 127, 137, 139, 156, 193, 195, 202, 215.
 Goeckermann, W. H. 668, 691.
 Göppert 768, 963.
 Gött 768, 836, 884.
 Göttche 327, 335, 768, 816, 931.

- Goettsch 960.
— M. 769.
Goetz 788, 925.
Golant 768, 882.
Gold 768.
Goldberg 784, 786, 852, 888.
— B. 274, 282.
— E. 674, 746.
Goldberger 496, 768, 818.
Goldblatt 3, 768, 820, 849,
852, 854, 914, 920, 954,
956, 960.
Goldblatt, M. W. 57.
Golding, J. 768.
Goldmann 156, 768, 870.
Goldscheider 672.
Goldschmidt 936.
— R. 768.
Goldstein 5, 768, 936.
Gollwitzer-Meier 768, 870,
873, 875.
Gollwitzer-Meyer 156, 217,
218, 225, 226.
Golubew 156, 165, 168.
Gonjaew 156, 171.
Good 3.
Goodale 788, 897.
Goodhart 496.
Gordinier 259.
Gordon 496, 576, 759, 894.
— B. 3.
Gorter, Johannes de 668, 699.
Gottlieb 3, 127, 143, 770, 917,
918.
Gottschalk 867.
— A. 57, 59, 64, 68, 76, 77,
78, 80, 82, 88.
Gottstein 496, 509.
— W. 57, 65, 507.
Goudberg, A. 57, 82, 83.
Govaerts 156.
Gowers 156, 409, 423.
Graber 409.
Gräfe, C. F. 127.
Gräff 156, 180, 195.
Grävinghoff 768.
Graf 768, 895.
Grafе 864.
— E. 2, 3, 8, 9, 11, 12, 13,
15, 33, 35, 41, 57, 60, 61,
62, 63, 65, 66, 76, 81, 326,
327, 329, 331, 332, 335,
336, 342, 348, 393, 395,
396, 399.
Graham 768, 831, 835, 886,
888, 889.
— St. 754.
Grant 768, 870, 871, 881, 897,
960.
— A. 769.
— J. H. B. 767.
— S. 768.
Grasser 127, 149.
Graßheim 753, 757.
Grauitz 409.
Grawitz 423.
Grayzel 769, 852.
Green 855, 861, 950.
— H. N. 769.
Greenebaum 96, 919.
Greenwald, J. 769, 871, 872,
874, 881, 885, 886, 889,
894, 895, 896.
Greiff 769, 823.
Greving 3.
Griesbach, W. 57, 75, 85.
Griffith 542, 769, 831, 914,
922.
Grober 156.
Gröber 516.
Groeblowa 499, 508.
Groedel, F. 108:
— Th. 91, 108.
Gröer, Fr. 127, 133, 137, 139,
242, 244, 252, 253, 259,
261, 271.
Groenouw 502, 575.
Groot, de 418.
Groover 769, 817.
Groß 6, 156, 409, 417, 462,
484, 801, 871, 872, 878,
894, 897.
— J. 769.
Grosser 769, 860, 893.
Großmann 4.
— B. 409, 425.
— M. 57, 72, 73.
Grósz 496.
Groth 597.
Grott, J. de 409.
Grube, K. 57, 78.
Gruber, G. B. 409, 488.
Grünbühel 498, 576.
Grüneberg 610, 616.
Grüner, O. 668, 718.
Grünstein 496.
— A. M. 4.
Grünthal, E. 3, 41.
Grünewald 4.
Grüter 496.
Grulee 769.
Grzechowiak 156, 203.
Gubler 648.
Günther, H. 4.
Guggenheimer 156, 204, 205.
Guggisberg 769, 960, 961.
Guglielmo, G. di 4.
Guilbert, H. J. 409.
Guillaumin 758, 783, 835,
913.
Guillemard 668, 706, 707.
Gurewitsch 496.
Gustafson 899.
— Fr. 770.
Gustavson 954.
— R. G. 780.
Gutman 805, 819.
Gutmann 871, 914.
Guttman 765, 773, 788.
Guttstadt 648.
Guy 789, 952.
György, P. 274, 310, 320, 322,
752, 758, 764, 766, 769,
770, 771, 799, 807, 817,
818, 819, 820, 826, 831,
832, 834, 835, 836, 853,
854, 859, 862, 863, 864,
865, 866, 867, 868, 869,
870, 871, 873, 874, 875,
876, 877, 878, 879, 880, 883,
884, 885, 886, 887, 888,
889, 892, 893, 894, 895,
896, 899, 900, 901, 902,
903, 905, 906, 908, 912,
913, 918, 920, 922, 924,
926, 927, 929, 930, 931,
932, 935, 936, 943, 945,
946, 947, 948, 949, 950,
951, 954, 959, 963, 964,
965.
Haas, de 585.
Haase 771, 957.
Haberfeld, W. 409.
Hackenberg, F. 668.
Händel 755, 887.
Haeßler 497, 509, 510, 535,
539.
Hagedorn, H. C. 4, 46.
Hagen 156, 167, 168, 173, 175.
Hagenau 417.
Hagenbach 764.
Hahn, v. 771, 935.
Haines, S. F. 4.
Hajos 259.
Halac 771, 933.
Halberstädter, L. 409, 428.
Haldane 758, 761, 864, 883,
886, 887.
— J. B. S. 755, 771.
Halfield 5.
Halir, O. 409.
Hall 4, 496, 532.
Haller, A. v. 690.
Halliday 496.
Halpen 771, 961.
Hamburger 771.
— Fr. 127, 140, 144, 152.
Hamel 497.
Hammerschlag 274, 282, 306.
Hamilton 858.
— B. 771, 825.
Hammett 897.
— F. 771.
— Fr. S. 4.
Handelman 792.
Handovsky 948.
— H. 771.
— J. 771, 817.
Hanau 771, 891.
Hannon, R. R. 56, 72.
Hanns 4, 13.
Hansemann 771.
— v. 846.
Hansen 156.
Hanson 771, 893.

- Hanssen, R. 156, 157, 219, 220.
 Happ 497, 508, 516.
 Harden 77.
 Harris 2, 4, 9, 17, 341, 399,
 402, 771, 800, 819, 892,
 948.
 Harrison 935.
 Harris-Moore 771.
 Harrop 156, 158, 171, 172,
 174, 771, 870.
 Hart 771, 848, 851, 852, 853,
 921, 922, 953, 961, 962.
 — M. C. 771.
 Hartman 767, 788.
 Hartmann 772, 819, 831, 874,
 877, 918, 961.
 — J. J. 767.
 — P. E. 668, 699.
 Hartoch 4.
 Hartwell, G. A. 772.
 Hartwich 893, 897, 898.
 — A. 772.
 Harvier 772, 778, 893.
 — P. 503.
 Hasebroek 156.
 Haselhorst 323, 338.
 Hashimoto 270.
 Haß 772, 827.
 Hastings 865, 869, 870, 871,
 872, 894.
 — A. B. 772.
 Hauck, G. 409.
 Haupt 175.
 Hauptmann, A. 497, 527, 530.
 Haushalter 127, 133.
 Hausleiter 4, 22.
 Hausmann 772.
 Hausser 772, 914.
 Hauswirth, A. 502.
 Havard 899.
 — R. E. 772.
 Haverschmidt 772, 825.
 Haxthausen 772, 922.
 Haycraft, J. B. 57, 78.
 Hayden, Helen 409, 418.
 Hayem 830.
 Haymann 764.
 Haynes, G. L. 60, 63.
 Hazen 262.
 Healy 772, 870.
 Hecht, A. 4, 46.
 — Adolf F. 242, 256, 257, 258,
 261, 668, 683, 735, 739.
 Hecker 410.
 Hedinger 488.
 Hédon, E. 57, 65.
 Hegglin 259.
 Heidenhain, K. 156, 168, 173.
 Heilbron 772, 926, 927.
 — J. M. 787.
 Heilbronn 949.
 Heilig, R. 4, 668, 746.
 Heim 127, 138.
 — P. 668, 734.
 Heimann-Hatry, W. 410.
 Heimann-Trosien, A. 57, 65.
 Heine 570.
 — L. 156, 219.
 Heineke 410, 483, 487.
 — A. 668, 718, 744, 745.
 Heinelt 772, 899.
 Heinemann 188.
 Heiner, H. 410.
 Heissen, F. 410.
 Helfft 772.
 Hellendal 772.
 Heller, H. 663, 668, 680, 681,
 686, 688, 695, 711, 718,
 722, 725, 726, 727, 729,
 730, 740, 741, 742, 745,
 746.
 Hellesen, E. 668, 722, 734.
 Helman 774, 923.
 Hellmann 419.
 Hellpach 274, 277, 314.
 Helmholz 285, 772.
 Helmholtz, F. 266.
 Helmreich 267, 326, 328, 333,
 344, 402.
 — E. 4, 40, 772.
 Henderson 760, 789, 852.
 — P. S. 772.
 Hendry 666.
 Henius 156.
 Henke, Fr. 410, 419, 425, 429.
 Henneberg, W. 668, 747.
 Henner 268, 269.
 Henoeh 127, 132, 141, 148,
 497, 772, 882, 883.
 Henry 266.
 — J. 767.
 Hensch 762, 772, 821, 859, 884.
 Henschen, S. E. 191, 203.
 Hentschel 754, 772, 773, 864.
 Hepburn, J. 56, 72, 74, 76.
 Herbst 126, 127, 137, 139, 145,
 328, 339.
 Hergesell 284.
 Hering 156.
 l'Hermitte 4.
 Herrmann 773.
 Hertz 773, 861, 876, 886.
 Hertzmann, A. B. 767.
 Herxheimer 157, 183, 190, 195,
 773, 873, 894, 895, 896.
 Herzberg 496, 660, 770, 867,
 868.
 — Hedwig 659, 661.
 — Kurt 502, 659, 661.
 Herzfeld, E. 4.
 Herzger, R. 3, 12.
 Herzog 410.
 — G. 128.
 Heß 181, 763, 778, 804, 812,
 817, 818, 820, 846, 854,
 861, 890, 896, 897, 898,
 899, 912, 913, 914, 916,
 917, 919, 920, 921, 923,
 924, 925, 926, 927, 930,
 933, 935, 936, 942, 943,
 946, 947, 949, 952, 953,
 957, 958, 960, 961.
 Heß, A. F. 274, 320, 773, 774,
 775, 822, 844, 913, 914,
 915, 920, 922, 924, 931,
 — Jul. 775, 817.
 — O. 91, 115.
 Heteny 259.
 Hetényi, G. 57, 78.
 Heubner 157, 166, 173, 178,
 179, 251, 311, 497, 576,
 775, 807, 965.
 — O. 127, 132, 135, 140, 141,
 152, 671, 672, 695, 722,
 723, 734, 775.
 — W. 775, 848.
 Heuck 417, 462.
 — G. 411.
 — W. 410.
 Heuer 659, 828.
 Heuler 157.
 Heuß, von 274, 307, 314, 322.
 Heuter 174.
 Heuyer 497, 532.
 Hewitt, J. A. 57, 74.
 Hewlett, A. W. 92, 95, 120.
 Heyl 771.
 Heymann 497, 502, 775, 860.
 Heymanowitsch 497.
 Hibbard 155, 188, 196.
 Higgins 775, 897, 916.
 — G. M. 797.
 Higier 841.
 — H. 775.
 Hildebrand 274, 321.
 Hill 845, 852, 887, 920.
 — L. 803.
 — R. 771.
 Hillenberg 801, 819, 820.
 Hilmi, Ishan 592.
 Himwich, H. E. 57, 73.
 Hinselmann 157, 175, 188.
 Hintzelmann 781, 938, 939,
 940, 941, 942, 948, 961.
 Hirsch 220, 507, 518, 526,
 775, 839, 878, 965.
 — Albert 497.
 — S. 775.
 Hirsch-Kaufmann, H. 57, 65.
 Hirschfeld, H. 410, 417.
 — R. 4.
 Hirschfelder, A. D. 91, 113.
 Hirszfeld 269.
 — H. 269.
 — L. 269, 333.
 Hisinger-Jägerskiöld 157, 175.
 Hjort 775, 893.
 Hoag 775, 859, 895, 913,
 965.
 Hochgürtel, H. M. 410, 473.
 Hobson 761, 885.
 Hochsinger 127, 150, 151, 775,
 957.
 Hochwath 765.
 Hodgkin 410, 413, 414.
 Hodgson 863.
 — A. 775.
 Höglér, F. 667, 712, 743.

- Höjer 825, 909.
 — A. 775, 776.
 Hoënhorst 274, 306.
 Hönig 63.
 Hörth 781, 929.
 Hoeßlin, H. v. 57, 69.
 Hoffa 776, 828.
 Hoffmann, A. 4.
 — E. 410, 430.
 — F. A. 2.
 — H. 471.
 — Heinrich 262.
 — W. H. 242, 258.
 Hofstadt 497, 507, 509, 512, 514, 515, 525, 528, 531, 534.
 Hohmann 497.
 Holding 474.
 Holfelder 329, 400, 410.
 Holland 175.
 Hollo 762, 776, 866, 867, 883, 887.
 Holm, K. 56, 79.
 Holmes 776, 805, 916, 953, 954.
 Holst 855.
 — P. 776.
 Holt 776, 788, 797, 859, 865, 869, 877.
 Holten, C. 4, 46.
 Holthusen 410, 422, 489.
 Holtz 776, 804, 924, 927, 929, 948.
 Holzknecht 485.
 Homburger, A. 497, 533.
 Home, Franz 668, 699.
 Honeywell 756, 775, 776, 926, 927, 952, 953.
 — H. E. 762.
 Hooker 157, 175.
 — D. R. 157.
 Hopkins 776.
 Hopmann 755, 776, 836, 876, 884.
 Hoppe, F. 502.
 Hoppert 798, 921, 961, 962.
 Horn, E. 127, 131.
 Horner 157.
 Horniker, E. 157, 220, 221.
 Hornung 4.
 Horwitt 497, 569.
 Hottinger 776, 818, 820, 823, 824, 825, 826, 859, 863, 864, 867, 884, 892, 912, 918, 924, 925, 927, 929, 931, 932, 935, 936, 947, 948, 954, 956.
 Houda 328, 339.
 Howe 776, 777, 909.
 Howell 410, 487.
 Howland 777, 781, 785, 789, 797, 800, 812, 817, 819, 820, 821, 830, 831, 832, 851, 859, 860, 865, 868, 870, 885, 907, 912, 916, 950, 954.
- Hoyer 157, 163.
 Hoyle 762, 772, 899, 948.
 Huber 283.
 Hückel 157, 179, 181, 182, 183, 184, 190, 195.
 Hülse 157, 162, 183, 185, 190, 217, 259.
 Hueper 777, 894.
 Hüsler 157.
 Hüßy 157, 188.
 Hufeland, C. W. 127, 131.
 Hughes 777, 823, 824, 853, 961.
 Huguenin 936.
 — J. 777.
 Huldchinsky 754, 777, 806, 812, 839, 884, 901, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 919.
 Hulten, O. 410.
 Hume 760, 777, 841, 842, 920, 921, 929, 935, 936, 954.
 — E. M. 777, 778.
 Hummel 778.
 Humphris 778, 897.
 — Fr. H. 778.
 Humphry 771, 961.
 Hunt 778, 905.
 Hunter 894, 895, 896.
 Hunter-Aub 778.
 Hus, Magnus 274, 278.
 Husler 279, 769.
 Hussa 767, 931.
 Hußler 497, 571, 577, 578, 579.
 Hutchinson 575.
 Hutchison 778, 830, 838, 842, 892.
 — H. S. 778.
 Hutinel 127, 133, 141, 146, 147, 150, 778, 905.
 Hutter, Karl 274, 318.
 Hutton 761.
 — J. H. 4.
 Hynd 259.
 — A. 57, 70.
- Ibrahim 135, 778, 884.
 Ignatowsky 668, 713.
 Ihlo 778.
 Ikeuchi 668, 684, 685, 697, 716.
 Iljin, W. S. 58, 89.
 Imai 778.
 Immermann, H. 2.
 Inagaki 674.
 Ingleby 496, 533.
 Ingvar, Sven 778.
 Inouye, T. 778, 872, 888.
 Ipstein 485.
 Iribarne 497.
 Irvine 81.
 Isaac 4, 8, 16, 33, 35, 350.
 — S. 57, 58, 59, 65, 70, 71, 72, 75, 78, 79, 80, 81, 85, 88.
- Isaacs, S. 410, 423.
 Isaak 7.
 Iscovesco 4, 8, 33.
 Isenschmid 4, 668, 686.
 Ishan Hilmi 592.
 Isola, A. 6.
 Isserlin 314.
 Ito, S. 4.
 Ivanoff 157, 163.
 Iversen 157, 216, 778, 819, 832.
 Iversson, Paul 215.
 Iwamura 838.
 Iwasaki, K. 58, 77.
 Iwatsuru, Ryuso 4.
- Jackson 779, 853.
 Jacob 672, 778, 905.
 Jacob-Durand 778.
 Jacobi 274, 311.
 — W. 157.
 Jacobssohn 328, 337, 470.
 Jacobson 778, 895.
 Jadassohn 247, 261.
 — J. 262.
 — Werner 262.
 Jaensch 175.
 Jaffe 773.
 Jaguttis 327, 335, 341, 351.
 — P. 4, 7, 8, 33.
 Jahn 328, 338, 341, 384.
 — D. 4.
 Jahr 273, 311.
 — J. 668.
 Jakobs 274, 281, 307, 308, 318.
 Jaksch, v. 4, 830.
 Jalkowitz 778.
 Janecke 497.
 Janney, jr. 804.
 Janowski, W. 91, 95, 119, 120.
 Janssen 157, 218, 665, 668, 684, 697, 700, 746.
 — Th. 274, 314.
 Jany 6.
 Japha 778.
 Jaquet 4, 12, 21, 22, 327, 334, 336, 352.
 Jassinowsky 410, 466.
 Jaubert 778, 914.
 Jáureguy 497.
 Javal, A. 2.
 Jeandelize 778, 892.
 Jeans 819.
 Jeans-Tellermann 778.
 Jedlička 248.
 Jendrassik 778, 927.
 Jenke 329, 399, 924, 929, 930, 932.
 — M. 59, 70, 770.
 Jenkins 758, 928.
 Jephcott 778, 852.
 Jeppson 778, 871, 874.
 Jessen 274, 311.
 Jessner, M. 262.
 Jislin, S. 13, 15.

- Jobling 778, 851.
 Jochims 497, 579, 778, 956.
 Jochmann 127, 133, 140, 141, 274, 311.
 Jörger, jun. 497.
 Jörges 508.
 Joessel 99, 100.
 Johannsen 778, 884, 886, 964.
 Johannson 4.
 Johansen 4, 46.
 Johansson, J. E. 58, 79.
 John 127, 138, 668, 734.
 — H. 4.
 Johnson 666, 771, 961.
 Johnstone 779.
 Jones 497, 798, 848, 851, 852, 853, 861, 896, 897, 953.
 — H. 4.
 — J. H. 779.
 — Mart. 779.
 Jonescu 501.
 Jong, J. de 410.
 Jores 157.
 Joseph 4, 779, 874.
 Joslin 666.
 Jouillard, M. Ed. 775.
 Joung, J. 408, 417.
 Jürgens 127, 145.
 Jürgensen 175, 188.
 — v. 127, 132.
 — E. 669, 692.
 Jugendburg 410.
 Jundell 779, 825, 845, 935, 936, 949, 958, 959.
 Jung 897.
 — Fr. 779.
 Jungeblut 410, 487.
 Junghagen, Sven 413, 418.
 Jungmann 157.
 Junitzkaja-Syryschschewa 499.
 Junkmann 329.
 Jurinac, L. 502.

 Käding, K. 410, 479.
 Kähler, K. 274, 319.
 Kämmerer, H. 242, 245, 247, 259, 261, 270, 274, 310.
 Kahler, H. 58, 158, 219.
 Kahlmeier 497.
 Kahn 162, 164, 166, 168, 171, 755.
 Kaiserling 410.
 Kaliebe 158, 205.
 Kalmann 669, 684, 707.
 Kamin, E. D. 787.
 Kaminer 5.
 Kamm 772, 926, 927, 949.
 Kan, J. N. 410.
 Kaneko 497, 508, 535, 540.
 Kanner, L. 92, 115.
 Kanzow 410.
 Kappes 770, 862, 866, 882, 883, 884, 886.

 Kapsinow 779, 853.
 Karcher 150.
 Karelitz 779, 852, 857, 936.
 Karger 884, 901.
 — P. 779.
 Karl Theodor, Herzog in Bayern 158, 218.
 Karr, W. G. 59, 79, 81.
 Karplus 823.
 — Dora 753.
 Karrer 756, 947.
 Karshner 779.
 Kassowitz 497, 822, 823, 844, 864, 882, 909, 952, 956, 957, 965.
 — Karl 242, 259, 271.
 — K. 779, 909.
 — M. 779.
 Katsch 158.
 Katznelson, P. 410, 418.
 Kaubisch, Nicolaus 6.
 Kauf, E. 669, 744.
 Kauffmann 158, 172, 204, 220.
 — F. 242, 263.
 Kaufmann 414.
 — E. 58, 65, 83, 84.
 Kaute, Wilh. 502, 593, 594, 595, 602, 603, 604, 606, 608, 610, 612, 614.
 Kawakami 800.
 Kawatsura, Ch. 410.
 Keeser 257.
 Kehrer 462, 779, 836, 882.
 — E. 779.
 Keill 669, 699.
 Keith 410.
 — A. 92, 108.
 Kek 854.
 Keller 503, 610, 827, 918.
 — W. 502, 593, 660.
 Kellner, O. 2.
 Keményffi 778, 927.
 Kemkes 497, 507, 511, 517, 519, 524, 569, 577.
 Kempmann 669, 745.
 Kennard 756, 853, 854.
 Kennaway 761.
 Kennedy 259, 779.
 Kenzuhn 5, 7.
 Kerb, J. 58, 63, 64, 65, 67.
 Kerb-Etzdorf, E. 58, 63, 67.
 Kercker-Odin, af 780.
 Kerl 779, 818, 898.
 Kermack, W. O. 58, 72, 74, 75.
 Kern 758, 759, 861, 886.
 — M. 4.
 Kerppola 259.
 Kershner 158, 219.
 Kessel 158, 171.
 Kestner 326, 332, 333, 334, 335, 352, 761, 914, 915.
 — O. 4, 7, 12, 274, 276, 277, 779.
 — Otto 777.
 Key 779.

 Kihn 851.
 Kik 756, 853.
 Kimla, R. 242, 248, 257, 262, 263.
 King 498, 861, 876.
 — C. G. 780.
 Kirk 876.
 — P. L. 780.
 Kirsch 274, 319, 780, 802, 854, 935, 961, 962.
 Kirschbaum 497.
 Kirstein, F. 502, 661.
 Kisch 155, 158, 162, 217, 329.
 — Fr. 3, 8.
 — H. 2.
 — H. E. 274, 314.
 Kitasato 800.
 Kittsteiner, C. 669.
 Klebs 158, 163, 183.
 Klein 4, 7, 128, 134, 171, 462, 780, 948.
 Kleinmann 780, 865, 876, 877.
 Kleinschmidt 620, 628, 770, 889, 937.
 — H. 58, 65, 128, 134, 136, 137, 143, 146.
 Kleist 497.
 Klemperer, G. 58, 62.
 Klercker, af 866, 871.
 Kletzien 771, 798, 922, 961.
 Klewitz 411, 422, 423, 472, 473.
 Klieneberger 503, 648.
 — O. 4.
 Kling 780.
 Klingmüller 158, 203.
 Klingner 780.
 Klinke 780, 861, 865, 869, 875, 876, 966.
 — K. 780.
 Kloemann 766.
 Klonk 755, 881.
 Klopstock 759, 856.
 Klose 891, 963.
 — E. 780.
 — H. 780.
 Klotz 606, 616, 780, 806, 825, 828, 909, 955, 956.
 Knack 156, 158, 219, 220.
 — A. v. 156.
 Kneschke 780, 817.
 Knipping 4, 7, 8, 12, 13, 15.
 — H. W. 327, 328, 333, 334, 335, 341, 342, 343, 401, 669, 683.
 Knoepfelmacher 128, 142, 146, 147, 250, 590, 780, 935.
 Knoflach 780, 936.
 Knudson 930.
 Knudson-Coolidge 780.
 Knudson-Moore 780.
 Kobel, M. 59.
 Kobori 328, 329, 338.
 Koch 153, 183, 191, 503, 847, 851, 954.
 — El. 780.

- Koch, G. 503.
 — H. 242, 256.
 — J. 780.
 — Robert 248, 249.
 Kochmann 675, 734.
 Koehler 780.
 Köhler 883.
 König 175, 780, 864.
 Königsberger 123, 134, 143.
 Königsdörfer 668.
 Königstein 247, 262.
 — H. 669.
 Koeppe 622, 771, 957.
 Körösi 311.
 Kofoid, G. A. 411.
 Kogerer, H. 261.
 Kogoj, Fr. 242, 247, 262.
 Kohl 780, 924.
 Kohn 158.
 — G. 59, 82.
 Koki 668.
 Kolatschewski 171.
 Kolisch 2.
 Kolisko, A. 274, 314.
 Kollár, Irene 503, 591.
 Kollert, V. 158, 219, 221.
 Kollmann 754, 825, 936, 961.
 Kolmer, John A. 242.
 Komamos, A. D. 58, 82.
 Kondo 541.
 Konjetzny 411.
 Koplick 573, 576.
 Kopp, M. 501.
 Korányi, A. v. 669, 717.
 Korenchevsky 760, 781, 907,
 909, 950, 960.
 Kornfeld 763, 871, 881.
 Koß 795.
 Kovacz 411.
 Kowitz 4, 328, 343, 669, 683.
 Koyanagi 158, 219.
 Kozitschek 781.
 Krabbe 497, 575, 576.
 Krajewska 781, 830, 842, 843.
 Kramar 772, 821.
 Kramer 158, 161, 218, 497,
 569, 575, 576, 759, 785,
 796, 797, 800, 804, 817,
 819, 820, 821, 831, 832,
 851, 859, 864, 868, 872,
 876, 886, 896, 907, 912,
 913, 914, 916, 925, 931,
 933, 950, 954, 958.
 — B. 777, 781, 790.
 — E. 497.
 Kraner 58, 87.
 Kraus 252, 419, 425, 426, 555,
 590, 659.
 — E. J. 411.
 — F. 2, 57, 79, 127, 129.
 — Fr. 2, 43, 44, 46, 669, 712.
 — R. 270, 503.
 Krause 426, 669, 690, 731.
 — P. 128, 141, 329, 388, 400,
 411, 413, 420.
 Krause, Paul 407, 424, 472,
 483, 487.
 Krauß, E. 4, 329, 399.
 — H. 158.
 Krayner 328, 337.
 Krema, A. 58, 72.
 Kreglinger 666, 731.
 Krehl 43, 186, 669, 744, 868.
 — L. 53, 62.
 Kreidl 669.
 Kreitmair 763, 781, 898, 938,
 939, 940, 942, 946, 948,
 951, 961.
 Krekeler 781, 932.
 Kren, O. 411, 418.
 Kretschmer, J. 58, 87.
 Kries, v. 158.
 Kriser, W. 409.
 Kristjanson 414.
 Kroetz 781, 867, 884, 947.
 Krogh, A. 158, 159.
 Krogh 23, 156, 159, 165, 166,
 167, 168, 171, 172, 173,
 174, 176, 177, 181, 193,
 213, 215, 216, 217.
 — M. 4, 7.
 Krogius, Ali 274, 318.
 Kronenberger, F. 58, 79.
 Kruchen 329, 388.
 — C. 407.
 Krummacher 330, 396.
 Krumpel 772.
 Kruse 764, 770, 862, 863, 866,
 882, 883, 884, 886, 899.
 Kucerenko 781.
 Kuczynski 159, 183, 195, 259,
 411.
 Kuczynski-Wolff 128, 145,
 146.
 Kuczynsky, M. H. 411.
 Kühnau 411, 781, 895, 896.
 — J. 59, 65.
 Külz, E. 58, 77, 78, 82, 83.
 Kümmell 238.
 Kürten 159.
 Küster 781, 929.
 Küstner 247.
 Küttner 413.
 Kuhlmann, B. 411.
 Kuhnau 425.
 Kuklova 411.
 Kunde 781, 856.
 Kundrat 414.
 Kuno, Yas 668, 669, 684, 697,
 716.
 Kupfer, v. 159.
 Kußmaul 870.
 Kwint 497, 529, 531.
 Kylin, E. 153, 159, 169, 175,
 181, 191, 195, 202, 210,
 212, 215, 216, 217, 218,
 228.
 Labbé 330, 351.
 — M. 4, 7, 8, 58.
 Lacombe 6.
 Lackey 792.
 Lade, O. 274, 276, 278, 311.
 Ladenius, W. L. 57, 79.
 Läderich 223.
 Laennec 148.
 La Fétra 496.
 Laidlaw, P. P. 155, 173, 193.
 Lakschewitz 781, 918.
 Lambert 784.
 Lambie, Ch. G. 58, 72, 73,
 74, 75.
 La Mer 776, 869.
 Lamois 462.
 Lampé, E. 58, 87.
 Landerer, R. 159.
 Landsberger 782, 863, 864,
 866.
 Landsteiner 249, 263.
 Lanfranco 495.
 Lang 808, 809.
 — F. J. 782.
 — G. 669, 710, 713.
 — W. J. 4.
 Lange 418, 423, 472, 474, 488.
 — Cornelia de 497, 527.
 — H. 763, 764.
 — K. 408.
 — M. 411.
 — R. 782.
 — W. 4.
 Langer 497, 503, 528, 782, 936.
 Langhans 66, 159, 183, 196.
 Langstein 266, 782, 936, 947.
 Lapinski 159.
 Lapique 834.
 Laquer, F. 58, 80, 88.
 Larsson 782.
 — S. W. 159, 222.
 Lartigout 574.
 Lasch, Fr. 782, 825.
 — W. 669, 734, 782, 825, 859,
 935, 936, 947.
 Laschtschenko 669, 732, 740.
 Laségue 801.
 Lathrop 905.
 — Fr. W. 782.
 Latzko 782, 954.
 Lauche 242, 263, 264.
 Laufberger, V. 58, 73, 74, 76.
 Laurence, J. Z. 4.
 Lauter 327, 329, 335, 399.
 — S. 4, 12, 15, 22, 23, 27.
 Lavergne V. de 242, 254.
 Lavoisier 331, 699, 713.
 Lax 790, 867.
 Lazarus, P. 411, 486.
 Leber 12, 162, 220.
 — Th. 159.
 Le Blanc 326, 332.
 Lechell 4.
 Lederer 764, 782, 964.
 — R. 274, 308, 316, 318, 319,
 322.
 Lee 790, 861, 870.
 Leenhardt 782, 862.

- Leersum, van 782, 853, 960.
 Leeuwen, R. 242.
 Leeuwenhoek 159, 163.
 Leggett 784.
 Lehmann 809.
 — Fr. 782.
 — G. 4, 17.
 Lehdorff 782, 826.
 Lehner 247, 262.
 Lehnerdt 782, 806, 848, 856,
 959, 960.
 Lehnert 864.
 Leicher 159, 218.
 Leichtenstern 128, 133, 145,
 507.
 — O. 669, 712.
 Leigh 782, 798, 852, 854, 953.
 Leimdörfer 790, 791, 886.
 Leiner 260, 503, 590, 591.
 Leitch 760, 783, 965.
 Leites, S. 4.
 Lemež, Leo 242, 250, 260,
 265, 267.
 Lemon 759.
 Lenart 780, 864.
 Lenel, R. 58, 87.
 Lenhartz 498.
 Lenneberg 128, 139.
 Lenstrup 718, 819, 832, 858.
 Lentreot 129, 149.
 Lentz 503.
 Lenze 63.
 Leone 498, 530.
 Léopold-Levy 5, 7.
 Lepkowsky 771, 961.
 Lepski 592.
 Lereboullet 128, 150.
 Lermann 498.
 Le Roy 411, 418, 437.
 Leroy d'Étiolles 648.
 Leschke, E. 5, 47.
 Lesné 783, 835, 846, 912, 913.
 Lester 805.
 Lestocquoy, Ch. 783, 913.
 Leube, W. 669.
 Leulier 787, 931.
 Leuret, Fr. 5.
 Levaditi, C. 268, 498, 503, 659.
 Levene, P. A. 58, 74.
 Levine, S. Z. 669, 722.
 Levinsohn 783, 916.
 Levy 498, 783, 922.
 Lévy 498, 508, 509.
 — E. 270.
 Lewaschew 672, 695, 705.
 Lewin 669.
 Lewis 487, 498, 775, 818, 936,
 942, 943, 946.
 — H. B. 58, 83.
 — Th. 92, 115, 117.
 Lexer 413.
 Leyden, E. v. 669, 700, 712.
 Leyser 498, 532.
 Lian, C. 92, 96.
 Lichtenstein 783.
 — A. 411, 418, 419.
 Lichtwitz 2, 7, 8, 13, 20, 35,
 159, 185, 210, 228.
 Liebesny 5, 7, 12, 13, 15, 159,
 327, 334, 341, 349, 401.
 Liebeschütz 327, 328, 329,
 338, 396.
 Liégois 783.
 Liegmann 791, 895.
 Likhatscheff 669, 713.
 Liljestrand, J. 669, 684, 694,
 718.
 Lindberg 783, 886, 887, 964.
 Lindemann 259.
 Linder 885.
 Lindgren, P. 159.
 Lindhard 23.
 Lindner 794.
 — R. 242, 270.
 Lining, J. 670, 699.
 Link, H. F. 127.
 Linke, F. 274, 282, 284, 315,
 322.
 Linsen 929.
 Linsert 804.
 Linz 784.
 Linzenmeier 274, 307.
 Lipschütz 783, 848.
 Liquint 159, 218.
 Litova-Fejn 128, 150.
 Litzner 157.
 Liu 876, 886.
 — Shih-Hao 783.
 Levet, L. 5, 8.
 Ljungdahl 159.
 Lobeck 783.
 Lobstein 827.
 Loeb 218, 879.
 — A. 58, 75.
 Löffler 500.
 Löhlein 160, 183, 190.
 Löning 783, 884.
 Loeschner 275, 278.
 Löw, A. 58, 72.
 Loewenfeld, L. 275, 314.
 Löwenskiöld 791, 949.
 Löwenstein 498, 575.
 Loewy, A. 5, 7, 12, 33, 38,
 670, 675, 676, 682, 684,
 685, 686, 691, 692, 694,
 695, 696, 697, 704, 707,
 709, 714, 715, 716, 717,
 718.
 — J. 329.
 Lohmann 329, 396.
 — K. 58, 80.
 Loll 783.
 Lombard 159, 174, 175, 670.
 Lombardi 783, 836.
 Lombroso, M. 5.
 Longcope, W. 411, 423, 425,
 437, 462.
 Longstreth 147.
 Lookeren, van 585.
 Looser 783, 808, 826, 827, 828.
 Lopez, A. 5, 8.
 Lowenburg 498, 569.
 Lubarsch, O. 410, 411, 419,
 425, 426, 429, 783, 827.
 Lublin 5, 12, 327, 335, 349.
 Lucas 570, 783, 936.
 — E. 5.
 — N. S. 777.
 Luce 916, 962.
 — E. 783, 784.
 Luck 887.
 — J. M. 771.
 Luckhardt 784, 874, 888.
 — A. 760.
 Luksch 503, 571, 590, 653,
 660.
 Lüdín 411.
 Lühje, H. 498.
 Lugol 150.
 Luhmann, A. 411.
 Lullies, F. 411.
 — G. 411, 422, 423, 472, 473.
 Lundayen 274, 320, 773, 899.
 Lundberg 191, 205, 212.
 Lupu, N. G. 411.
 Lusk 5, 12, 14, 329, 395.
 — G. 58, 78.
 Lust 498, 525, 567, 604, 784,
 836, 874.
 Lypolt-Krajnović 242, 243,
 260, 267.
 Maass 784, 828.
 Mac Askill 772.
 Mc Cahn 849.
 Mc Callum 784, 802.
 Mac Cann 784, 786, 789, 848,
 876, 935.
 Mc Clellan, W. S. 56, 72, 73.
 Mac Clendon 784, 854.
 Mac Clure 670, 684, 734, 789,
 821, 891.
 — — Chancellor 784.
 Mac Collum 753, 784, 785,
 791, 797, 847, 848, 849,
 850, 851, 853, 854, 856,
 857, 870, 872, 874, 878,
 881, 899, 905, 906, 909,
 913, 914, 949, 950, 960.
 Mac Donald 756, 864,
 Mc Gee 852.
 Mc Intosh 580, 650, 794, 871.
 Mac Kin Marriott 777.
 Mc Kinney 784, 797, 854, 856.
 Mc Lachlan 758, 831, 885.
 Mc Lean 218, 784, 929, 935.
 Mc Nair 756, 926.
 Macco, G. di 670, 671, 684,
 709, 712.
 Machold, K. 58, 78.
 Machwitz, Hermann 160, 219.
 Mackay 760, 785, 931, 933.
 Mackenzie 93.
 Mackuth 785, 879.
 Maclean, H. 58, 78.
 Macleod, J. J. R. 58, 59, 75,
 76, 80, 88.

- Macri 667, 684, 685, 697, 704, 712.
 Macy 785, 789, 846, 854, 855, 961.
 Mader 614, 620, 632.
 Maercker, M. 670, 747.
 Maffai 785, 839.
 Magath, T. B. 58, 80.
 Magee 789, 852.
 — H. E. 772.
 Magese 790.
 Magin, H. 58, 61.
 Magliano 785.
 Magni 498.
 Magnus 160, 167, 169, 170, 175, 785, 960.
 Magnus, G. 160.
 Magnus-Alsleben 160.
 Magnus-Levy 2, 15, 35, 36, 39, 79, 327, 332, 336.
 — A. 670, 675.
 Mahler, P. 58, 60, 62.
 Mahnert 489.
 Maier, F. 160.
 Mainzer 785, 875.
 Mairinger, E. 498.
 Majocchi 411, 462.
 Major 895.
 — R. H. 785.
 Malev, M. R. 57, 73.
 Malikin 498.
 Mallinckrodt, K. v. 503, 593, 604, 618, 620, 626.
 Malmberg 785, 949.
 Malpighi 160, 163, 690.
 Maltosellol 956.
 Mandel 66, 77.
 — A. R. 58.
 — J. A. 57.
 Mandl 785, 818, 898.
 Manfredi 912.
 — M. 785.
 Mann, F. C. 58, 80.
 Mansbacher 785, 936, 947.
 Mansfeld 5.
 Mantoux 147.
 Marañon 5, 8, 18.
 Marburg 5.
 Marchand 128, 146.
 Marcus 172.
 Mare, de 498, 569.
 Marek, J. 785.
 Marés 160, 165, 168, 173.
 Marfan 128, 134, 574, 575, 670, 739, 785, 817, 823, 825, 829, 892.
 Margulis 498.
 Marinesco 498, 509.
 Marinescu 5.
 Mark 785, 853.
 Markovici 790, 791, 886.
 Markowitz, J. 56, 58, 72, 74, 75, 76, 80.
 Marples 804, 936.
 Marrack 785, 869.
 Marrain 758, 884.
 Marriott 785, 817, 830, 870, 885, 907, 950.
 Marritt 769, 817.
 Marshall Hall 785, 882.
 Martenstein 262.
 Martensen, Otto 57.
 Martins 670, 699.
 Martius 92, 93, 120.
 Marty 128, 151.
 Masje 670, 747.
 Maslow 785, 797, 851, 876, 878, 935.
 Mason, E. H. 5, 58, 72, 73.
 Massengale, O. M. 794, 916.
 Mathieu, P. 3.
 Matko 429.
 Matthes 2.
 Matti 785.
 Mattik 472, 474.
 Mattioli, M. 664, 684, 709.
 Mattlick 413, 422.
 Matzner 773, 805, 852, 861, 958.
 Maughan 785, 914, 916.
 Maurmann 796, 935.
 Mauthner, O. 498, 569.
 Mautner 782, 826.
 Maxwell 785.
 Mayer 488.
 Mayer, J. 670, 741.
 Mayer, K. 411, 472.
 Mayer, Laura 160, 204.
 Mayer, M. B. 414.
 Mayer, S. 160.
 Mayer, Sigm. 160, 164.
 Mayerhofer 498, 576.
 — E. 241, 242, 243, 250, 256, 259, 260, 265, 267, 271.
 Maynard 786, 852.
 Means, J. H. 786.
 Medes 907.
 — Gr. 786.
 Meggendorfer 489.
 Mehes 5.
 Mehring, v. 43, 329.
 Meier 768.
 Meijer 498.
 Meirowski 249.
 Mellanby 786, 935, 950, 952.
 — E. 769, 786, 806, 841, 845, 847, 848, 852, 855, 890.
 — M. 786, 824, 829, 908, 909, 910, 911, 912.
 Melczer 670, 692.
 Meldolesi, G. 160, 202, 215.
 Meller, B. 792.
 Mellion 768, 816.
 Meltzer 767, 779, 874, 878.
 Ménard 3.
 Mende 758, 859.
 Mendel, L. 58, 83, 670, 738.
 Mengert 919.
 — E. 786.
 Menko 498, 574, 576.
 Menschel 669, 745.
 Mensching, Hans 503, 661.
 Mensi 498, 508, 524.
 Merk L. 411.
 Merklen 127, 150.
 Merland 497.
 Meslay, R. F. 786.
 Mettenheim, v. 128, 129, 140.
 — V. 498, 510, 520, 525.
 Meyer 33, 80, 83, 84, 85, 129, 139, 142, 168, 175, 329, 396, 483, 734, 828.
 Meyer, H. 786, 827.
 — Jean 670, 672, 686, 688, 695, 704, 706, 711, 712, 713, 722, 724, 725, 735, 736, 738, 739, 744, 747.
 — K. 423.
 — K. H. 59.
 — L. F. 498, 602, 786, 912, 913, 919, 956.
 — M. 411.
 — O. 419.
 — P. 58.
 — S. 128, 243, 251, 252.
 — Selma 275.
 Meyer-Bisch, R. 670, 712.
 Meyerhof 329, 396, 863, 878.
 — Otto 5, 14, 58, 77, 80.
 Meyeringh, H. 412, 417.
 Meysenbug, v. 761, 786, 820, 858, 874, 954.
 Meythaler, F. 57, 76, 81.
 Mezger, H. 58, 62.
 Michael, J. v. 160.
 Michaelis 667, 674.
 Michalitsche, G. 412.
 Michel 218.
 Micheli, de 761, 913.
 Midzuho 799.
 Miemietz 782.
 Mieremet, C. 412, 462.
 Migazaki 5, 7.
 Mikulowski 128, 150, 498, 503, 591.
 Miles 666, 786, 818, 831, 832, 843, 859, 892.
 Miller 498, 576, 769, 786, 790, 852, 905, 957.
 Milner 665.
 Miloslavich 146.
 Minkowski, O. 58, 78, 80, 92, 93, 95, 118, 119, 487.
 Minnig, A. 5.
 Minor 786, 789, 897.
 Minot 933.
 — A. S. 761.
 Miracapillo 265.
 Miraglia, M. 786.
 Misasi 498.
 Mitchell 796, 919.
 Mittasch 498.
 Miura 805.
 — K. 58, 82.
 Miyazaki 327, 337, 397.
 Möller 127, 143, 953.
 — P. 786.
 Möllerström 799, 922.

- Mogylnisky, B. N. 5.
 Mohr 7, 128, 129, 162.
 Molcanova, O. 6.
 Molcyanow 128, 139.
 Moleschott 670, 718.
 Molitor 5.
 Moll 781, 786, 898, 938, 941,
 942, 948, 951, 965.
 Molnár 328, 339.
 — A. 5, 8.
 Moltschanowa 6.
 Mond 786, 869.
 Monisett 142.
 Monraisse 142.
 Montagnier 6, 8.
 Moog 154, 160, 205, 668, 684.
 — O. 243, 247, 261, 671, 684,
 691, 692, 695, 704, 705,
 706, 707, 715, 732, 740,
 746.
 Moon, R. C. 4.
 Moore 771, 780, 786, 853, 930,
 948, 961.
 — R. Foster 160.
 Moorhouse 759, 883.
 Moratschewsky 671, 712.
 Morawitz, P. 412, 414, 425,
 483, 489.
 Morgagni 148.
 Morgan 5.
 Morel 786.
 Moriarty 771.
 Moritz 160, 768, 786, 852.
 Moro 252, 503, 516, 570, 660,
 787, 839, 840, 899, 901, 958.
 — E. 275, 309, 310, 317.
 Morpurgo 847.
 — B. 786, 787.
 Morquio 498.
 Morrell, R. S. 58, 70.
 Morris 787, 881.
 Morse 795, 924.
 Morton 772, 926, 927, 949.
 — R. A. 787.
 — Richardus 128, 131.
 Moses 128, 142.
 Mosse 498, 566, 568, 571, 836.
 — K. 787.
 Mostowski, S. 58, 75.
 Mouisset 128.
 Mouriquand 787, 913, 931.
 Mouzon 787.
 — J. 59.
 Moy 498.
 Mracek 669.
 Much 128, 145, 147, 409, 412,
 419, 426, 463.
 Mudge, John 250.
 Mühlpfordt, H. 5.
 Müller 4, 5, 147, 171, 202, 203,
 412, 418, 574, 676, 795,
 864, 912, 964.
 — C. 160, 191, 212.
 — E. 423, 424, 787.
 — Ed. 412.
 — H. 128, 787.
- Müller, I. 127.
 — L. R. 5, 8.
 — O. 157, 158, 160, 161, 175,
 176.
 — R. 250.
 — W. 787, 809, 826.
 Münch 412.
 Muggia 671, 684, 709.
 Muhl 858.
 — G. 787.
 Munk 160, 183, 184, 192, 193,
 194, 195, 196, 204, 230,
 231.
 — J. 5.
 Munro 128, 150.
 Muntwyler 803, 872.
 Murdoch 787, 860.
 Murray 865, 869, 870, 872.
 — jr. 764.
 — C. D. 772.
 — -Murray jun. 772.
 Mussehl 753, 853.
 Musumeci 671, 684, 709.
 Mya 573, 576.
 Myers 648.
- Nadal 128.
 Naegeli 412, 419, 422, 426,
 435, 437.
 Nagel 570.
 Naish 787.
 Naito, Inasaburo 5.
 Nakamiya 800.
 Nakamura, H. 5.
 Nakayama 5, 13, 338.
 Nakazawa 157, 159, 215, 216.
 Nanta, A. 412.
 Narayana, B. 57.
 Nassau 771, 787, 830, 836,
 837, 885, 933.
 Nasso 128, 150, 151.
 Natanson 160.
 — H. 668, 686, 711, 730, 741,
 746.
 Nathan 408.
 Natus 160.
 Nauck 671, 732, 740.
 Naville 499.
 Nazarie 801.
 Neal 499, 508, 516, 526, 569.
 Nebel 570.
 Negri, Ernestine de 412, 462.
 Nelken 160, 218, 787, 873.
 Nellans 801.
 Nelson 756, 779, 787, 798,
 848, 864, 921, 950, 953.
 Netter 499, 786, 787, 836, 869,
 963.
 Neubauer, E. 59, 79.
 Neuberg 667, 684, 716.
 — C. 59, 76, 77, 80, 88.
 Neubürger 567.
 Neufeld, F. 243, 247, 248, 249,
 253, 272.
 Neuhaus 408.
- Neumann 126, 145, 160, 169,
 265, 787, 839.
 — E. 412.
 Neurath 5, 499, 571, 572, 575,
 578.
 — R. 243, 257.
 Neußer, v. 266.
 Neustadt 499, 516, 533.
 Nevermann 160, 175, 203.
 Nickau 160, 169, 175, 176.
 Nicolai 160, 166, 412.
 Nicolau, S. 498, 503.
 Niderehe 787, 836.
 Niederhoff 787, 922.
 Niemann 788, 863.
 — A. 671, 695, 734.
 Nigris, de 499.
 Nirenstein 777, 841, 842, 954.
 Nitcher 777, 853.
 Nitschke 788, 891.
 Nitzescu 788, 853, 925.
 — J. J. 788.
 Niyazaki 327.
 Nobécourt 5, 128, 134, 141,
 142, 144, 147, 150.
 Nobel 128, 147, 247.
 — E. 668, 712, 735, 736, 738.
 Noble, E. C. 59, 80.
 Noeggerath 128, 134, 135, 136,
 788, 912.
 Noël Paton 845, 873, 895, 896.
 Noether 788, 895.
 Noelle 5, 8.
 Noguchi 160, 218, 249.
 Nonidez 788, 897.
 Nonnenbruch, W. 5, 12, 59,
 66, 67, 68, 161, 191, 203,
 212, 671, 745.
 Noorden, v. 65, 72, 78, 82,
 340, 673, 709.
 Noorden, C. v. 2, 7, 8, 10,
 12, 16, 17, 18, 20, 33, 34,
 35, 37, 39, 43, 46, 47, 59,
 62.
 — K. H. v. 59, 85.
 Nothmann 765, 781, 788, 871,
 873, 874, 895, 896.
 — M. 59, 65.
 Nothnagel 127, 128, 765.
 Notthaft, von 412, 462.
 Nothwang 671, 706.
 Nourney 243, 250.
 Nourse 767, 788, 817, 819,
 831, 874, 955.
 — J. D. 767, 788.
 Novacz 412, 418.
 Novak 788, 862.
 Novotny 412.
 Nuttal 671, 682, 706.
 Nyssen 499.
- Ochsenius 275, 311.
 Ockel 788, 874.
 Odier 570, 574, 785.
 Odin 866, 871.

- Oeder 5, 10, 26.
 Oertel 2.
 Oesterreicher 503, 593, 608.
 Offenbacher, R. 59, 82, 83.
 Ogata 788, 842.
 Ogilvie 788, 905.
 Ohnawa 149.
 Ohta, K. 59, 87.
 Ohtawara, T. 503, 661.
 Olshausen 275, 278.
 Omodei-Forini 412.
 Opin 161, 219.
 Opitz 502.
 Oppel, W. W. 59, 79, 81.
 Oppenheim, H. 499.
 Oppenheimer 17, 36, 275, 306, 672, 673.
 — C. 57.
 — S. 59.
 Orent 797.
 Orgler 756, 788, 806, 931.
 Orr 763, 788, 789, 852, 859, 895.
 — Th. G. 785.
 Osann, E. 127.
 Osborne, W. A. 671, 695, 711, 718.
 Oser 789, 852.
 Osler 412, 425.
 Osman 759, 862, 863, 912.
 Ost 77.
 Oswald 329, 337.
 Ott 673.
 Otto 259.
 Outhouse 785, 789, 846, 854, 855, 961.
- Pace 92, 96.
 Päßler 572.
 Paeßler, H. 671, 744.
 Paffrath 763.
 Page 789, 905.
 Pahnke, H. 671, 713, 734.
 Paiseau 144, 147, 223.
 Palm 789, 839, 915.
 Palma 59, 78.
 Palmer 159, 218, 779.
 Paltauf 412, 413, 414, 419, 437.
 Pamperl, R. 412.
 Pansdorf 158.
 Pansegrau, Ch. 161, 219.
 Pappenheimer 773, 778, 786, 789, 797, 805, 847, 848, 849, 850, 851, 891, 897, 913, 914, 916, 935, 953.
 Parisius 161, 169, 175.
 Park 784, 785, 789, 791, 797, 809, 812, 847, 849, 856, 857, 891, 899, 905, 913, 914, 954.
 — E. A. 789.
 Parrisius, W. 412.
 Parsons 784, 789, 809, 826, 859, 861, 885, 905, 906, 935.
- Partsch 789, 809.
 — F. 412, 418.
 Parvulek 412.
 Paschen 503, 597.
 Pasterny, K. 58, 60, 62.
 Pasteur 6, 8.
 Paterson 789, 905.
 Patoir 128, 148.
 Paton 765.
 — N. 789, 790.
 Patridge, G. E. 495.
 Patte 144.
 Pattison 786, 790.
 Pawlow 665.
 Payne 853, 961.
 Payte 792.
 Peacock 762.
 Pearce 861.
 Pedotti 5, 41.
 Peemöller 761, 790, 914.
 — F. 777.
 Péhu 142, 499.
 Peiper 790, 836, 839.
 — E. 671, 684, 685, 697, 710, 712.
 Peiser 434, 759, 856, 864.
 Pel 161, 186.
 Pelewin 499.
 Pelford 499.
 Pelnař 243, 248, 267.
 Pemberton 759, 790, 883.
 Penzold 148.
 Percival 799, 894, 896.
 Perdrau 503.
 Perlmann 499.
 Perlzweig 776, 877.
 Perutz 247, 262.
 Pestalozza 790, 825.
 Petenyi 790, 867.
 Peters 676, 694, 710, 790, 870.
 Peterson 872, 876, 886, 896.
 — A. 5.
 — H. A. 790.
 Petow 805, 885.
 — H. 59, 65.
 Petresco 129, 149, 150.
 Petry 265.
 Pette 499, 503, 504, 572, 655, 656, 660.
 Pettenkofer 276, 672, 679, 694.
 Petty 790, 965.
 Petuchoff 672, 713.
 Pfannenstiel 790, 898, 937, 938, 946, 948.
 Pfaundler 127, 128, 129, 130, 242, 252, 266, 279, 755, 775, 811, 933, 934, 941.
 — v. 499, 514, 515, 790, 839, 865, 956.
 — M. 5.
 Pfeffel, C. de 248.
 Pfeiffer 412, 483.
 Phemister 790, 957.
 Phillips 762, 896.
 Phillipson 129, 139, 261.
 Pichini 411, 462.
- Pictet 63, 64, 66, 67.
 — A. 59, 64.
 — J. 59, 64.
 Pigott 776, 805, 913, 953, 954.
 Pilling 918.
 — K. 790.
 Pincherle 790.
 Pincus 161, 218, 872, 876, 886, 896.
 — J. B. 790.
 Pineles 892.
 Pipping 499, 508.
 Pirquet 758, 961.
 — C. v. 127, 129, 133, 137, 138, 144, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 264, 265, 266, 267, 270, 271, 272, 275, 277, 590.
 Planer 262.
 Plank, v. d. 790, 936.
 Plaut 326, 327, 328, 329, 332, 333, 334, 335, 336, 338, 341, 342, 349, 352, 371, 382, 396, 401, 790, 816.
 — R. 4, 5, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 20.
 Plummer 5, 25.
 Plungian, M. 275, 314.
 Poczka 59, 70.
 Pogany 262.
 Pohl 924, 926, 927.
 — R. 790.
 Pohle 867.
 Polak 155, 186.
 — St. 57, 72, 73.
 Pollitzer 4, 5, 12, 13, 15, 326, 328, 332, 333, 340, 371, 388, 400, 404.
 Pommer 790, 809.
 Popoviciu 758, 788, 801, 853, 872, 882, 897, 922, 924, 925.
 — G. 770, 788.
 Popowski 754, 864.
 Poos 330, 400, 401.
 Popper 129, 144, 790, 883.
 — L. 56.
 Porges 327, 336, 340, 753, 788, 790, 791, 862, 870, 871, 882, 884, 886, 887, 964.
 Port, J. 275, 313.
 Portal 791, 826.
 Porter 791, 905.
 — W. H. 59, 62.
 Portualis 149.
 Pospischill 129, 142, 143, 161, 188, 280, 675, 696.
 Pott 150.
 Poulsson 791, 924, 949, 950, 952, 953, 954, 956.
 Powers 797, 832, 836, 837, 914.
 — G. 791.

- Powers, G. F. 789.
 Prakken 504, 585.
 Prausnitz 247.
 Prein 129, 146.
 Preisich 129, 137.
 Pribram 169, 175, 327, 336, 340.
 Price 5, 801, 852.
 Priesel 246, 504, 766, 853, 916.
 — A. 5.
 Prisel 414.
 Pringsheim 69, 80, 82, 87, 126, 137.
 — H. 57, 59.
 — J. 59.
 Prinke 791, 792, 935.
 Pritchard 791, 863, 864.
 Progulski 242, 499, 508, 516.
 Protti 856.
 — G. 791.
 Pruntrut 601.
 Prym, P. 412, 488.
 Pucher 899.
 — G. W. 791.
 Pudsinowitsch 672, 712.
 Purkinje 690.
 Putzig 266, 791, 912.
- Quadrone 412.
 Quervain 5, 41.
 Quest 791.
 Quest 499, 508, 520, 569.
 Quilford 672, 691.
 Quinke, H. 672, 709.
 Quincy, John 673.
- Raab, W. 5, 8, 33, 41, 47.
 Rabe 326, 332.
 Rabinowitsch 499.
 — J. M. 59, 72, 73, 74.
 Rabl 791, 828, 960.
 Raczinsky 791.
 Raczynski 839.
 — v. 859.
 Radt, P. 58, 79.
 Raffauf 129, 149.
 Rahlfs, S. 5.
 Raida 791, 895.
 Raiz 129, 150.
 Rajka 247, 262.
 — E. 161.
 Ramel 262.
 Randoin 791.
 Ranke 426.
 Rantasalo, Viljo 791.
 Raphael 497.
 Rappaport, F. 59, 72.
 Ratner 768, 882.
 — J. 5.
 Rautenberg, E. 92, 93, 94, 95, 96, 103, 105, 110, 112, 118, 119, 120, 122, 124.
 Raux 462.
 Reach 5, 12.
- Read, J. M. 5.
 Reay, G. A. 772.
 Recklinghausen, v. 792, 808, 823.
 Redeker 129, 146.
 Redhead, F. A. 58, 73, 74.
 Redlich 499, 566, 568.
 — F. 242.
 Redman 792, 852 861.
 Reed 792.
 Reeder 612.
 Reeves, H. G. 57, 74.
 — R. 412.
 Regnier 668.
 — A. 672.
 Rehberg, P. B. 155, 161, 171, 172.
 Rehn 792, 822.
 Reiche 129, 143, 499, 578.
 Reicher 186, 266.
 Reichle 499, 508.
 Reimer, G. 59, 62.
 Reimold, W. 499, 503, 568, 569, 572, 575, 576.
 Reinhard, C. 672, 684, 690, 697, 700.
 Reinhold, J. G. 59, 79, 81.
 Reinwein 3.
 — H. 59, 83, 85.
 Reiß 33, 792, 894.
 — E. 881.
 — L. 672, 684.
 — M. 792.
 Reiter 792.
 — T. 7.
 Rekling 792, 798, 914, 922.
 Renz 578.
 Réquin 495.
 Rettig 4.
 Reventos 248.
 Rey 614.
 Reyher 792, 814, 825, 829, 909, 912, 913, 924, 931, 932, 949.
 Rhein 499.
 Rhingold 896.
 Rhinhold 799, 800, 897.
 Ribadeau 792, 836, 912.
 — Dumas 672, 735, 736, 738, 739, 747.
 Ribbert 194.
 Ricaldoni, A. 6.
 Richard 193.
 Richards, A. U. 155.
 Richardson, H. B. 672, 691.
 Riche 666.
 Richet 246, 251, 258.
 Richter 5, 780.
 — P. F. 672, 712.
 Ricker 161, 176, 177, 178, 183, 189, 190, 195, 196, 225.
 Ricord 150.
 Riedel 792, 912.
 Rieder 412.
 Riegel 191, 203.
 Rielliet 142.
- Riese, W. 6.
 Riesenfeld 792.
 Rieß 672.
 Rietschel 273, 792, 936, 951.
 Riising 798, 961.
 Rijssel, van 412.
 Rilliet 755, 882, 883.
 Ringer, A. J. 59, 74, 75.
 Risse 330, 400, 401.
 Ritter 129, 148, 151, 792, 897.
 — v. 822.
 — von Rittershain 792.
 Rivet 6.
 Rivkin 774, 775, 859, 897, 947, 952, 961, 965.
 Robber 161.
 Robbers 171.
 Robertson, E. Ch. 792.
 Robin 495, 499, 533.
 Robinson 672, 699.
 Robison 775, 792, 865, 893.
 Rocan 574.
 Rochon-Duvigneaud, J. 161, 219.
 Röckemann 604.
 Röhrig 672, 684, 700.
 Römer 248.
 Roepke 126, 149.
 Roger 6, 8, 32.
 Rohmer 792, 793, 866, 867, 871, 875, 876, 885, 936.
 Rohr 793, 935, 958.
 Rollet 159.
 Rolly 6, 7, 12, 129, 137, 139, 140.
 Romberg 161, 311.
 Rominger 161, 882.
 Romminger 763.
 Rona 793.
 Rondoni 922.
 — P. 793.
 Roos 793.
 Root, H. F. 59, 82, 666, 667, 704, 706, 712, 719, 720, 721, 722, 724, 725, 726, 727, 728.
 Rosa 664.
 Roscoe 760, 793, 854, 907, 950, 962.
 Rose 500, 508, 792.
 — M. J. 57, 73.
 Rosenau 258, 259.
 Rosenbaum 768, 793, 820, 913, 914, 925, 956, 959.
 Rosenberg 160, 161, 162, 219, 220, 221, 228, 238, 239.
 Rosenberger 175.
 Rosenblüth 671, 712.
 Rosenfeld, F. 59.
 — G. 6, 59, 82, 86, 87.
 Rosenhain 500, 516.
 Rosenhaupt, H. 275, 321.
 Rosenheim 793, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929.
 Rosenow 412.

- Rosenstern 266, 793, 824, 825, 830, 874, 954, 957.
 Rosenthal 412, 795, 818, 933.
 — Felix 412.
 Rosner, A. 6.
 Roß 767, 864, 886, 887, 964.
 Rost 918.
 — G. A. 244, 262.
 Rotermund 161.
 Roth 161, 181, 793, 905.
 Róth, N. 672, 718.
 Rothe, L. 261.
 Rother 329, 400.
 Rothlin 964.
 — E. 793.
 Rothrock 950.
 — H. A. 762.
 Rothschild 328, 337.
 — F. 59, 65.
 Rouget, Ch. 161, 163, 164, 165.
 Rouqués 6.
 Rouquier 6.
 Roussel de Vouzème 690.
 Rowntree 410, 672, 861.
 Roy 161, 165, 168.
 Rozenblat 129, 139.
 Rubino 760, 948.
 Rubio 6.
 Rubner, M. 2, 12, 13, 15, 16, 17, 21, 35, 36, 329, 330, 331, 338, 395, 396, 672, 676, 679, 683, 694, 695, 699, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 714, 718, 722, 723, 724, 731, 732, 734.
 Rudd 793, 892.
 Rudder, B. de 273, 275, 624, 673, 695, 706, 711, 725, 735, 736.
 Rudinger 793, 872.
 Rüdinger 884.
 Ruehle, H. 129, 132, 148.
 Rüscher 129, 151.
 Rüttimeyer 500, 508, 516.
 Ruh, H. O. 767.
 Ruhemann 275, 318.
 Rund 500, 510.
 Runeberg 161, 217, 225.
 Runge 6.
 Rupprecht 766, 793, 859.
 Russel 412, 488, 774, 916, 961.
 — W. C. 794.
 Ruth, A. 739.
 Rye 673, 699.
 Rygh 804, 805, 929.
- Sabatini 794, 954.
 Sachs 913, 935.
 — F. 794.
 Sadovyen 673, 694.
 Saenger 497, 507, 511, 517, 519, 524, 569, 577.
- Sagalov 673, 684.
 Saher 781.
 Sahli 500.
 Sahlstedt, A. V. 669, 684, 694, 718.
 Saidman 792, 912.
 Salant 794, 878.
 Salge 129, 133, 833.
 Salkowski 886.
 Sallmann, L. 158, 219.
 Salmon 500.
 Salomon 33, 35, 794, 795, 819, 832, 864, 964.
 — H. 673, 709.
 — K. 59, 66.
 Salvessen 794, 871, 872, 885, 886, 888.
 Salzmann 410.
 Samelson 266.
 Sanchis-Bayarri 503.
 Sanctorius 673, 699.
 Sander 794.
 Sandiford, I. 3, 25.
 Sandmeyer, W. 59, 83.
 Santangelo 6, 8.
 Sarasin, J. 59, 66.
 Sarolea 92, 93.
 Sartorelli, E. 6, 8.
 Saternikov, M. 6.
 Sato 328, 337.
 Sauer 670, 684, 734, 794.
 Sauer, A. 673, 684.
 Saxl 413, 469.
 Scaffidi 667, 694.
 Schaaf, J. 413.
 Schabad 794, 817, 858, 859, 954, 957, 959.
 Schacht 483.
 Schade 161, 213, 215, 216, 275, 309, 316, 318, 319.
 — H. 673.
 Schadow 4, 5, 14, 327, 328, 329, 333, 338, 396.
 Schädlich 500, 569, 576.
 Schäfer 500, 756, 867.
 Schaferstein 794, 936.
 Schaffer 790, 965.
 Schaffer, G. 161, 163.
 Schall 756, 771, 854, 919, 955, 956.
 Schaller 498, 569.
 Schallong, H. 413, 434.
 Schardinger 69.
 Schaternikoff 6.
 Schattentfroh, A. 673, 709, 711.
 Scheer 794, 795, 818, 819, 832, 843, 864, 887, 933, 964.
 Scheer, v. d. 795.
 Scheidt 795, 931, 934.
 Scheltema 585.
 Scheminzky 6.
 Schemmer 142.
 Schenk 795, 952.
 Schepers 500, 570.
- Schereschewski 249.
 Scherf 673, 746.
 Scheunert 4, 795, 948, 949, 950, 951.
 Schick 127, 129, 138, 139, 188, 189, 219, 500, 504, 566, 567, 591.
 Schick, B. 244, 251, 252, 253, 264, 265, 266, 271.
 Schieblich 795, 948, 949, 950, 951.
 Schieck, T. 161.
 Schiefferdecker, P. 673, 692.
 Schier 795, 907.
 Schierbeck, P. 673, 682, 702, 703.
 Schiff 129, 147, 795, 825.
 Schiff 864, 873, 880, 883.
 Schiffner 413, 423, 472.
 Schilf 328, 337.
 Schillenheim 159.
 Schiller, W. 161.
 Schilling 64, 65.
 Schilling, C. 58.
 Schilling, V. 6, 12, 413.
 Schimmelpfeng 801, 819, 833.
 Schiötz, F. 161.
 Schippers 795, 936.
 Schirmann 767.
 Schittenhelm 266, 795, 854.
 — A. 413, 468.
 Schlack 795, 908.
 Schlagenhauffer, F. 413, 418.
 Schlayer 162.
 Schlecht 265, 266, 413.
 Schlemmer 144.
 — F. 409, 425.
 Schlesener, H. 2.
 Schlesinger 413, 795, 830, 841, 861.
 Schlichting 275, 306.
 Schlomka, G. 162.
 Schloß, 129, 146, 765, 795, 806, 817, 822, 823, 824, 859, 861, 864, 954, 957, 959.
 — E. 673, 734.
 Schloßmann 127, 128, 129, 130, 139, 242, 755, 775.
 — A. 243, 251, 252.
 Schlüter, E. 673.
 Schlutz 795, 924, 926.
 Schmaucks 825.
 Schmauks 792.
 Schmidt, H. 244.
 Schmidt, M. B. 796, 808, 809.
 — Paul 145.
 Schmiedt 217.
 Schminke 500, 524.
 Schmitt 912.
 — W. 673, 796.
 Schmitz, E. 57, 75,
 Schmorl 413, 796, 806, 807, 808, 809, 823, 848.

- Schnabel 496.
 Schneider 5, 478.
 — E. 59, 72, 76.
 Schnittert 413, 473.
 Schnitzler 4.
 Schnürer 249.
 Schoemaker, A. 413, 483.
 Schoen 787, 931.
 — R. 6.
 Schönberger 796, 853.
 Schoenholz 796.
 Scholl 931, 933, 934.
 Schreiner 413, 422, 472, 474, 474.
 Schrey 127, 152.
 Schridde 413.
 Schröder 129, 414.
 — E. v. 57, 66.
 Schrötter, H. v. 673, 707, 713.
 Schteingart, M. 3.
 Schubert 63.
 Schucht, P. 413.
 Schück 155.
 Schüller 796.
 Schürer 160, 205.
 Schürmann 504, 654, 655, 658.
 Schütte 796, 952.
 Schulmann, E. 6, 7.
 Schulte-Tigges 129, 145.
 Schultheis 828.
 Schultz 793, 796, 851, 931, 935, 949, 950, 958.
 — O. 760.
 Schultzer 796, 852.
 Schumberg 676.
 Schur 169, 175, 434, 437.
 Schwan 266.
 Schwarz 61, 423, 472, 668, 722, 725, 726, 727, 729.
 — E. 265, 267.
 — H. 6.
 — L. 59.
 Schwechten 796.
 Schwenke 126, 137.
 Schwenkenbecher 6, 34.
 — A. 673, 674, 678, 680, 682, 683, 690, 691, 696, 703, 704, 709, 710, 712, 713, 714, 715, 718, 725, 726, 732, 740.
 Schwenker 265, 266.
 Schwermann 129, 136.
 Schwieder 671, 695.
 Scipiades 796.
 Scott 760, 771, 779, 796, 831, 961.
 Sebauer 754.
 Secher 162, 175, 215.
 Seckel 670.
 Seel 864, 957.
 — H. 796.
 Séguin 266, 331, 674, 682, 699, 713.
 Seibert, A. 275, 282, 313.
 Seifert 326, 332.
 — E. 275, 311, 312, 318, 321.
 Seldowitz 804, 825.
 Seletzky 500.
 Selkirk 796, 919.
 Selye 796, 948.
 Semenza, C. 60, 72.
 Senator, H. 674, 700, 712.
 Sendroy jun. 772, 865, 869, 894.
 Senfft, A. 275, 313.
 Senn, N. 413, 420, 472.
 Serazy 575.
 Serebrijski 796, 802, 830, 837, 877, 888, 922.
 Serejski, M. 6, 13, 15.
 Sergent 129, 150.
 Severini 162, 166.
 Sexton 772, 926.
 Seyderhelm 796.
 — R. 674, 746.
 Sézary, A. 3, 8.
 Shah, S. J. 778.
 Sharpe 759, 765, 796, 895.
 Shaw 931, 933.
 Shear 796, 865, 925.
 Sheard 775, 897, 916.
 Sheard, Ch. 797.
 Shelling 781, 785, 797, 851, 876, 925, 935.
 Sherman 774, 797, 847, 848, 849, 850, 896, 924, 925, 961.
 Shipley 759, 784, 785, 791, 809, 847, 849, 854, 856, 857, 865, 899, 905, 913, 914, 958, 960.
 Shohl 779, 797, 852, 853, 857, 871, 895, 965.
 Shoor 797, 895, 965.
 Shrivastava, D. L. 57.
 Shrubsall 531, 532.
 Shuck 784, 854.
 Sicard 269, 417.
 Sicce 6.
 Siebeck 162, 185, 667, 674, 683, 694, 742.
 Sieben 162.
 Siebert 805, 885.
 — W. 674, 691, 694.
 Siegel 162, 186.
 Siegert 797, 856, 890.
 Siegmund 500, 568.
 Siegrist 500, 575.
 Signorelli, E. 667.
 Silber 782, 864, 866.
 Silberberg 797, 898.
 Silberstein, F. 59, 72.
 Silva-Mello, A. da, 674, 688, 695, 744.
 Simmonds 784, 785, 791, 797, 848, 849, 856, 857, 899, 905, 906, 913, 914, 960.
 Simonnet 764, 791, 797, 926, 948.
 Simon 129, 146, 551, 797, 827.
 Simons, A. 6, 43.
 Simpson 758, 831.
 Simson 500.
 Sindler 763, 824.
 Sinelnikoff 798, 888.
 Singer 3, 219.
 Stoli 528, 645.
 Sjollema 798.
 Skoog 500, 569.
 Slater, R. H. 59, 72, 74, 75.
 Slyke, van 218.
 Smakula 798, 928.
 Smedley 777, 778, 784, 929, 935.
 Smith 3, 246, 251, 496, 500, 759, 760, 767, 776, 777, 788, 803, 805, 813, 819, 831, 858, 874, 877, 916, 920, 921, 929, 935, 936, 953, 954, 961.
 — D. N. 767.
 — E. 674, 683.
 — H. H. 777, 778.
 — P. E. 3, 41,
 — Ph. 6.
 — Wharton 575, 576.
 Smyth 772.
 — I. C. 674.
 Snapper 798, 818, 898.
 Snell 861.
 Soames, K. M. 768, 792, 798, 852, 854, 920, 936.
 Sobel 798, 936.
 Sobernheim 504, 592.
 Sochanski, H. 6.
 Socin, C. A. 59, 78, 82.
 Soderstrom 674, 680, 695, 712, 722, 728, 732, 742.
 Soecknick 756, 864.
 Sörensen 162, 188.
 Solal 783, 922.
 Solberg 285.
 Solé 766, 889.
 Solis-Cohen, S. 6.
 Soltmann 798.
 Sommerfeld 128, 145, 147.
 Sondén 674, 679.
 Sonne 798, 914.
 Soroschowitzsch 794.
 Sorour 798, 897.
 Spadolini 889.
 Spalteholz, W. 162.
 Spanien, E. 762.
 Spatz 497, 567, 571, 577, 578, 579.
 Speck 12, 329, 395.
 Spence, J. C. 59.
 Spiegel 832.

- Spiegel, E. A. 6.
 Spielmeyer 500, 578.
 Spinka 798, 932.
 Spitta, O. 674.
 Spitzer 127, 148, 149.
 Spranger 754, 941.
 Sprunt 754, 870.
 Ssokoloff 259.
 Ssokolow 674, 684, 734.
 Ssoldotoff 674, 684, 712.
 Stadelmann 500, 507, 526.
 Stadler 162.
 Staehelin, R. 6, 7, 12, 128, 129, 162, 275, 314, 674, 680, 710, 711, 713, 722.
 Staehlin 500.
 Stäubli 266.
 Stanley 800, 887.
 — E. v. 3.
 Stapleton, G. 778, 798, 830, 842, 892.
 Star, H. 413.
 Stark, W. 674, 699.
 Starckenstein 329.
 Starlinger 798, 936.
 Staub 412.
 Stauber-Lehndorf, A. 261.
 Stearns 804, 887.
 Stecher 327, 334.
 Steenbock 756, 771, 779, 787, 798, 844, 848, 850, 851, 852, 853, 854, 859, 920, 921, 922, 923, 925, 930, 933, 950, 951, 953, 961, 962.
 — H. 765.
 Steiger, O. 413, 419, 437.
 Stein 266, 771, 834, 835.
 Steinach 162, 164, 166, 168.
 Steindl, H. 413, 418.
 Steiner 500, 533, 773, 919.
 Steinfeld, Else 500.
 Steinitz 160, 218, 799, 870.
 Stenson 690.
 Stepp 274, 770, 799, 807, 849, 854, 936.
 Stern 500, 506, 510, 515, 516, 517, 518, 519, 527, 528, 530, 531, 533, 534, 568, 765, 795, 799, 907.
 Stern, R. 799, 884, 901, 917.
 Sternberg 936.
 — C. 413, 414, 415, 417, 419, 426, 428, 429.
 — M. 799.
 Steuber 4.
 Steudel 799, 958.
 Stévenin, H. 4, 6.
 Stewart 799, 861, 894, 896.
 Sticker 129, 141.
 — G. 274, 275, 309, 321.
 Stiefler 6, 500.
 Still 799, 959.
 Stilling 162.
 Stillmann 263.
 Stiner 590.
 Stockbarger 805, 916.
 Stoeltzner 799, 807, 823, 825, 848, 856, 858, 891, 957, 959, 960.
 Stoerk 99, 100.
 Stohmann 674, 679.
 Stolk, van 761, 929.
 Stoll 12.
 Stolte 620, 634.
 Stoltenberg 799, 857.
 Stolz 4, 5, 13, 15, 326, 328, 332, 333, 340, 371, 388, 400, 404.
 Stoner 790, 965.
 Stooß, M. 500, 510, 535, 537, 538, 539, 590.
 Storm van Leeuwen 247, 259, 261, 275, 310.
 Strandqvist 159, 215.
 Stransky 675, 734, 771, 799, 829.
 Straub, H. 92, 98, 99, 108, 111, 118, 124, 799, 882, 884.
 — W. 675, 741.
 Strauß, 2, 157, 162, 217.
 — F. 675, 746.
 — H. 59, 82, 83.
 — P. 59, 67.
 Striegel 776, 877.
 Stroebe, F. 329.
 Strössenreuther 328, 338, 341, 384.
 Stroh 129, 140.
 Strohmam 799, 827.
 Strote 799, 935, 936.
 Strouse, S. 6, 7.
 Strubell, A. 675, 746.
 Strümpell, Ad. v. 129, 141, 266, 413, 420, 472, 500, 507, 527, 538, 539.
 Stuber 6.
 Stüve 12.
 Suchanek 158.
 Sudan 762, 878, 896.
 Süßmann 799, 896.
 Sulger 770, 892.
 Sumi 799, 926.
 Supplee 799, 932, 933, 962.
 Sure, B. 799.
 Surie 935.
 — Harrison 786.
 Sussig, I. 413, 418.
 Sutherland 799, 905.
 Svenson 4, 12, 21, 22, 326, 327, 332, 334, 336, 352.
 Swanson 794, 878.
 Swenson 799, 922.
 Swezy 411.
 Swingle 799, 800, 878, 887, 896, 897.
 Swoboda 500.
 Syllaba, 244, 257, 268, 269.
 Symmers 495, 509, 510, 535.
 Synwoldt 413.
 Szegö 329, 400, 792.
 Szenes 327, 334, 800.
 Szontagh, v. 162, 188, 252, 256.
 Tabora 160.
 Tafel, J. 57.
 Takahashi 793, 800, 949.
 Takaki, J. 503.
 Takao, Tokurin 6.
 Takuma 591.
 Talbot 6, 9.
 Tallerman 819.
 Tallermann, Jeans 864.
 Tammann 796, 800, 856.
 Tanaka 500.
 — T. 59, 82.
 Tandler 6.
 Tanret 797, 926, 948.
 Tarchanoff 165, 168.
 Tatum 867.
 Taylor 769, 800, 894, 895, 898, 914, 922.
 Tazawa 541.
 Tazelaer 919.
 — M. 760, 800.
 Tedesco, P. A. 675, 684, 697, 709, 712, 716.
 Telfer 800, 858, 859, 860, 861.
 Tellermann 778.
 Tendick 775.
 Tendlau 675, 691.
 Tendrich 893.
 Terburgh, J. T. 501, 504, 585, 586, 589.
 Terplan, C. 412, 418.
 — K. 413.
 Terroine 6, 14.
 Tezner 667, 739, 832, 836, 867, 870, 875, 877, 878, 881, 888, 965.
 — O. 800.
 Thacker 785, 869.
 Thaller 162, 169.
 Tham 500.
 Thannhauser, S. J. 59, 70, 83, 84, 85.
 Theiler 800.
 Thewaldt 500, 577.
 Thiele 500.
 — K. 59, 66.
 Thiemich 800, 833, 837, 883, 884.
 Thoenes 768, 820, 914, 956.
 Thomas 130, 132, 139.
 Thornton 804.
 Thunberg 863, 878.

- Thurlow 804.
 Thyssen 757, 831, 886.
 Tiede 800, 924, 931.
 Tigerstedt 2, 5, 16, 162, 674, 679.
 Tileston 800, 801.
 Tisdall 158, 218, 758, 767, 781, 800, 801, 819, 825, 831, 832, 852, 853, 864, 868, 870, 871, 874, 887, 892, 914, 916.
 Tissié 675.
 Titus 777, 853, 961.
 Tixier 144, 148.
 Tobler 130, 133, 139, 666, 801, 816.
 Todesco 569.
 Tögel, O. 60, 79.
 Töpfer 162.
 Török 262.
 Tolnai 768, 931.
 Tolstoi 773.
 Tomescu 501.
 Tomita Chutaro 162, 166.
 Tomme 6.
 Tomsa 162, 171.
 Toni, de 500, 574, 576.
 Tourtelotte 771.
 Touton 262.
 Toverud 801, 909.
 Tower 410, 487.
 Tranjen 500, 507.
 Traube 162, 218.
 Trendelenburg 801, 872, 878.
 — L. 6.
 Trömmer 501, 516.
 Trousseau 141, 222, 801, 808, 952, 954.
 Tsang, G. Ni 175.
 Tso 801, 958.
 Tsubura 6.
 Turan 259.
 Turban, K. 58, 61.
 Turnbull 504, 580, 650.
 Turpin 758, 783, 801, 834, 835, 866, 872, 886, 893, 913.
 Tuteur, R. 674, 675, 710.
 Uchida, K. 60, 72.
 Ucko, H. 7, 47.
 Uffenheimer 632, 766, 890.
 Uiberall, H. 6.
 Ullrich 765, 801, 809, 845, 865, 892, 902.
 Ulrici 128, 145, 147.
 Ulmer 801, 819, 820, 833, 882, 885.
 Umber, F. 6, 7, 33, 34, 35, 60, 62, 78, 82, 87, 162, 219, 220, 221.
 Umikoff 253.
 Underhill 800, 801, 867, 871.
 Undeutsch 327, 336.
 Ungureanu 853.
 — M. 788.
 Unger 773, 812, 817, 820, 912, 913, 914, 916, 917, 919.
 Unna, P. G. 675, 717.
 Urbach 247, 262.
 Urchs, O. 413.
 Urechia 801, 872, 897.
 Urner, John A. 504, 661.
 Usher 796, 831.
 Uthoff 570.
 Vagliano 783, 846.
 Vahle 772, 914.
 Valentin 675, 699.
 Vallery-Radot 508.
 Vallery-Rudot 6, 8.
 Vannini, G. 675, 746.
 Varekamp, H. 275.
 Varela 760, 948.
 Variot 144, 801.
 Vassale 801.
 Veil 162, 217, 226.
 — W. H. 675, 730, 740, 744, 745, 746.
 Verdelli 462.
 Vermeylen 501.
 Vermilye 784.
 Verploegh 462.
 Versé 130, 146.
 Verzár, Fr. 242.
 Viale, G. 675, 683, 684, 694, 718.
 Vidal 219, 223.
 Vierordt 801.
 Villa, L. 60, 72.
 Vincent 861.
 Virchow 414, 501, 567, 801, 808, 822, 939, 950.
 Vitek 244, 268.
 Voegtlin 784, 802, 874.
 Voelker 570.
 Völker, H. 328, 343.
 Voelkers 802, 935.
 Voeltz 802, 854, 961, 962.
 Vogel 784, 878.
 Vogt 802.
 Voigt 501.
 Voit, C. v. 2, 672, 675, 679, 694.
 Volhard 155, 157, 161, 162, 183, 185, 186, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 198, 203, 205, 210, 211, 213, 214, 219, 220, 223, 224, 228, 230, 238, 259, 675, 740, 744.
 Volker 413.
 Vollmer 770, 782, 796, 802, 820, 830, 832, 837, 870, 873, 877, 888, 895, 912, 922, 929, 935, 936, 937, 947, 959.
 Vollmer, H. 762.
 Volterra, M. 163.
 Voorhoeve, N. 413, 474, 476.
 Voudouris 501, 508.
 Vrolik 827.
 Wachter 130, 134.
 Wacker 802, 933.
 Waddell, S. S. 57, 66.
 Wätjen, J. 411, 488.
 Wagner 669, 758, 765, 788, 791, 802, 848, 874, 954, 961, 962.
 — F. 60, 65.
 — Oktavian 6.
 — R. 802.
 Wahl 413.
 Wakeman 797, 895, 965.
 Waldenburg, L. 130, 131.
 Waldeyer 99, 100.
 Waldorp, C. 6, 8.
 Waldvogel 6.
 Walenta, E. 504, 620.
 Walkhoff 824, 908, 909, 912, 949.
 — E. 792.
 — O. 792, 802.
 Waller, A. D. 675, 684, 697, 709.
 Wallesch 413.
 Wallgren 591.
 Walsh, Th. 6, 8.
 — Thomas 501.
 Walter 501, 516.
 Walters 861.
 Walthard 413.
 Waltner 802, 856, 864, 884, 891.
 Wamoscher 931.
 Wampler 802, 843.
 Wang 775, 817.
 — Chi Che 6.
 Warburg 218, 863, 878.
 — E. J. 802, 869.
 — O. 60, 81.
 Warfield 414.
 Warkany 860.
 — J. 802.
 Warnecke 462.
 Warren 489.
 Warschauer 504, 593, 610.
 Wassilewsky 675, 684, 712.
 Watanabe 803, 873.
 Wateff 591.
 Watson, C. J. 414, 487.
 Watt 803, 865.
 Waud 784.
 Wayd 874.
 Weber 414, 597, 666, 675, 684, 697, 734, 895.
 — A. 92, 98, 99, 123.
 — C. J. 785.

- Webster 758, 793, 845, 852, 920, 921, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 949.
 — Th. A. 803.
 Wechselmann, W. 670, 675, 684, 691, 692, 696, 704.
 Weech 803, 813, 960.
 Weed 797, 803, 852, 857.
 Weese 957.
 Wegner 803, 957.
 Weickmann 277, 284.
 Weidenreich 803, 846.
 Weidner 501.
 Weigele 775, 859.
 Weigelin 570.
 Weill 142.
 Weinberg 266, 414, 418, 419, 423, 782, 959.
 Weinstock 773, 774, 775, 846, 854, 890, 897, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 936, 947, 952, 957, 958, 960, 961.
 Weintraud 257.
 Weis 425.
 Weisbarth 763.
 Weiß 160, 161, 163, 169, 175, 188, 776, 832, 834, 866, 867, 883, 887.
 — E. 6.
 — J. 414.
 — R. F. 130, 149, 150.
 — St. 763.
 Weißmann 154, 202, 215.
 Weißmann-Netter 259.
 Weisz 762.
 Weitz, W. 92, 98, 101, 103, 115, 117, 118, 122, 123.
 Wejdling 803, 953.
 Welch 141.
 Welcker 821, 864, 866.
 Welker 758.
 Wells 805, 909.
 — H. C. 414.
 — H. G. 803.
 Wenckebach 803, 827.
 — K. F. 92, 93, 109, 111, 113, 120, 124.
 Wengraf, F. 675, 734.
 Wenner 800, 803, 872, 874, 878, 886, 887.
 Wenzel 803, 948.
 Werder, v. 805, 927.
 Werner 501.
 Wernstedt 758, 782, 803, 874, 888, 889, 908, 966.
 Wertheimer 328, 339, 782, 859.
 — E. 4, 6, 47.
 Wesselow, de 804, 885.
 — O. L. V. de 58.
 Wessely, E. 161, 163, 220.
 Westhues 804, 882, 887.
 Weston 501, 508.
 Westphal 434, 805, 927.
 — C. 501, 648.
 — M. 275, 306.
 Wetterer 414.
 Wetzel 767, 919.
 — N. C. 767.
 Weygandt 6.
 Weymüller 805, 918.
 Weyrich, V. 665, 667, 668, 670, 672, 673, 674, 675, 684, 685, 690, 692, 694, 697, 699, 700, 702, 705, 710, 712, 714, 731.
 Wharton, D. C. 500.
 Wheeler-Hill, E. 4.
 Whipham 648.
 Whiple 489.
 White, W. H. 60, 78.
 Whithaker, L. R. 414.
 Wichels 414.
 Wickbom 163, 191, 212.
 Wickmann, Iwan 501, 539.
 Widal 147, 223, 224.
 Widmann, E. 59, 72, 76.
 Wiedow 804, 935.
 Wieland 804, 806, 816, 822, 823, 824, 825, 828, 913, 933.
 Wierig 414.
 Wiersma 504, 585.
 Wiesbader 764, 961.
 Wiese 130, 145.
 Wiesel 181, 266.
 Wigglesworth 771, 864.
 Wilder 6, 20, 804, 853, 857.
 Wilkes 770, 804, 819, 867, 871, 936.
 Wilkins 788, 789, 804, 859, 954.
 Will 63.
 Willebrand 6, 7, 12, 675, 703, 716.
 Williams 781, 856, 899.
 — C. T. 804.
 Willimott 792, 852, 854.
 — St. G. 804.
 Willis 141.
 Wilms, M. 675, 709.
 Wilson 769, 804, 817, 825, 872, 887, 914, 922, 955.
 — H. E. 504.
 — Marg. 804.
 — S. J. 804.
 Wimberger 802, 804, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 829, 845, 848, 899, 954, 959, 962.
 Wimmer, A. 6.
 Wimtrup, Bj. 163, 164, 165, 168, 169, 171.
 Windaus 774, 804, 805, 923, 924, 926, 927, 929, 933, 935.
 Winfield 150.
 Winkelbauer 414.
 Winkler 919.
 — F. 805.
 — W. F. 504.
 Winnicott 501, 504, 569, 574, 576, 580.
 Winternitz 675, 696.
 Winterstein 805, 870, 877.
 Winther 501.
 Wirz, F. 414.
 Wischeropp 6, 12.
 Wise 794, 878.
 Wiskott 610, 620, 805, 936, 941, 945.
 Witt, de 502.
 Wittenberg 799, 829.
 — M. 57, 75.
 Witzinger 126, 152.
 Wölfling 501.
 Wohlfeil 408, 462.
 Wohlwill 501, 569.
 Wokes 792, 852.
 — Fr. 804.
 Wolf 820.
 — B. 805, 836.
 — C. G. L. 60, 63.
 — J. 805, 828.
 Wolf-Eisner 149, 258.
 Wolff 963.
 — S. 805.
 — W. 60, 82.
 Wolfrum 270.
 Wollheim 6.
 Wolpert 3, 21, 666, 682.
 — H. 666, 675, 676, 694, 695, 702, 703, 706, 709, 710, 711, 717.
 Wolter, Fr. 275, 276.
 Woodrow 771, 864.
 Woods 664.
 Woodwell, M. N. 786.
 Woringer 792, 793, 805, 831, 866, 867, 871, 886, 912, 914, 936, 964.
 Worster-Drought, C. 7.
 Wu 218.
 Wurzinger 805, 936.
 Wymann 776, 805, 916, 917, 953, 954, 955.
 — E. T. 805.
 Yabusoe, M. 60.
 Yanase 805, 892, 893.
 Yates 462.
 Ylppoe 822.
 Yoder 805.
 — L. 852.
 Young 77.
 — C. J. 92, 95, 120.
 Zadeck 796, 922.
 Zak, E. 669, 675, 688, 744, 745.

Zalocco 767, 936.	Ziemssen, v. 129, 130, 676, 692.	Zondek, H. 2, 5, 7, 7, 8, 16, 18, 19, 21, 33, 34, 35, 38, 40, 43, 44, 46, 47.
Zappert 130, 151, 501, 574, 576.	Zih 328, 339.	Zorini 414.
Zarfl 130, 150.	Zilva 768, 805, 848, 854, 909, 932, 954.	Zucker 789, 805, 819, 835, 848, 849, 852, 854, 953.
Zaruski 756, 947.	— S. S. 768.	Zuntz 9, 329, 395, 667, 673, 676, 682, 684, 694, 695, 707, 716.
Zehner 130, 145.	Zimmermann 805, 916.	Zust 311.
— L. 409.	Zimonjicž 265.	Zweig 501, 508, 517, 519, 524.
Zehnter 805, 867.	Zizine 783, 913.	Zweigenthal 501, 508, 512.
Zibordi 501.	Zoeller 864.	Zybell 805, 874.
Ziegler 411, 417, 418, 423, 426, 795, 924, 926.	Zoller 773.	
— K. 411, 414.	Zondek 805, 885.	

Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, Miliartuberkulose** nach 148.
Abscesse und Nephritis 185.
Acetaldehydbildung bei Fructose 80.
Acidose bei Rachitis 821.
 — exogen bedingte 886.
 — rachitische, und Hypophosphatämie 864.
Acidosebekämpfung mit Di-oxyaceton 87.
 — mit Salabrose 65.
Acterol 936.
Adipositas dolorosa 7, 19.
Adiposo-genitaler Komplex nach Encephalitis 534.
Adrenalin 11.
 — Capillardrucksteigerung durch 201.
Adrenalinwirkung auf Rachitis und Osteomalacie 959.
Adynamie bei epidemischer Encephalitis 516.
Äquatorialfront, Krankheitsfälle durch Auswirkung der 299.
Äquatorialfronttypen 316.
Agrypnie bei epidemischer Encephalitis 514.
Aktiengift, Allergie gegen 258.
Aktinomykose, Allergie bei 261.
Albuminurie bei Glomerulonephritis 200, 224.
 — bei Lymphogranulomatose 433.
Aldonsäuren 90.
Alkalireserve-Abnahme bei Rachitis 866.
Alkalose bei Tetanie 870.
Allergene, unlebte 251.
Allergenfreie Kammern 270.
Allergia congenita 260, 271.
Allergie 245.
 — in der Dermatologie und Venerologie 261.
 — bei Diphtherie 253.
 — bei Dysenterie 255.
 — gegen nichtbakterielle Eiweißkörper 258.
 — und Hämatologie 264.
 — bei verschiedenen Infektionskrankheiten 257.
 — des Lebensalters (v. Pirquet) 271.
- Allergie:**
 — als Leitidee in Medizin und Biologie 246.
 — bei Lues 249.
 — bei Masern 255.
 — des Neugeborenen 259.
 — gegen nichteweißartige Stoffe 261.
 — und Ophthalmologie 269.
 — bei Parotitis epidemica 255.
 — und pathologische Anatomie 262.
 — bei Pertussis 257.
 — bei Rheumatismus articulorum 257.
 — bei Rotz 249.
 — beim Scharlach 252.
 — der Serumkrankheit 251.
 — und toxisch-infektiös-neurotrophe Krankheiten 268.
 — bei Tuberkulose 247.
 — bei Typhus 253.
 — bei Variola, Vaccination und Revaccination 250.
- Allergiebegriff, Pirquets, und seine Entwicklung** 241 ff.
Allergiediagnostik der Tuberkulose, Pirquetsche 247.
Allergielehre, Geschichte, an Hand der Entdeckungen von Pirquets 244.
Allergieschema 247.
Allergische Eosinophilie 265.
 — Krankheiten 259.
Allergischer Symptomenkomplex 270.
Allergolix 270.
- Ammoniakausscheidung, vermehrte, bei Rachitis** 863.
Ammonphosphat, saures, zur Tetaniebehandlung 886.
Amoralität nach Encephalitis 531.
Anämie, v. Jaksch-Hayem-sche 830.
Analeptica und Grundumsatz 11.
Anaphylaxie 246.
Anaphylatoxin 252.
Angina tonsillaris, Blutdrucksteigerung bei 204.
 — — und Glomerulonephritis 186, 203.
- Anhydrozucker** 63.
 — Stoffwechsel bei 68.
 — Verwertbarkeit bei Diabetes 88.
Anspannung des Vorhofs im Ösophagogramm 106, 117, 119.
Anspannungszeit der Herzkammer im Ösophagogramm 104, 117.
Antikörperbildung und Scharlachnephritis 188.
Antikörpererzeugung im Organismus 244.
Antirachiticum Steudels 958.
Antirachitische Verfahren, spezifische 912.
 — Wirkung der Quarzquecksilberlampe 844.
Antirachitogene Eigenschaft der Nahrungsmische durch Bestrahlung 921.
Antixeropthalmische und antirachitische Wirkung 848.
Aortaklappenschließung im Ösophagogramm 116.
Aortenschließung bis Mitralöffnung im Ösophagogramm 112.
Artenpulsation im Ösophagogramm 103.
Apnoe bei Tetanie 883.
Appendicitis, Meteorotropismus der 311.
Appetitmangel bei Glomerulonephritis 199.
- Arbeit, Einfluß** auf die extrarenale Wasserausscheidung 711.
Arbeitertetanie 843.
Armphänomen, Trousseau-sches 835, 836.
Arterienpuls 92.
Arteriolen und Capillaren 177.
Arteriolenasmus bei Glomerulonephritis 190.
Arteriosklerose als allergische Krankheit 259.
 — durch Ergosterinüberdosierung 939.
Asthma bronchiale 259, 266.
 — — und Wetterumschläge 310.

- Asthmasmaske 270.
 Ataxie bei epidemischer Encephalitis 516.
 — cerebellare, nach Varicellen 575.
 Atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren 273 ff.
 Atmung, Quelle des mit der — abgegebenen Wassers 693.
 Atmungskrämpfe bei Tetanie 836, 882.
 Atmungsstörungen bei chronischer Encephalitis 530.
 Atmungstetanie 870.
 Atmungswasserabgabe 696, 705.
 Atmungswasserausscheidung bei Fieber 713.
 — Wesen der 718.
 Atmungswasserbestimmung, direkte 683.
 Atriogramm 103.
 Atropinallergie der Haut 261.
 Aufbaustoffe, Bedarf im Organismus 333.
 Augenhintergrund-Störungen bei Glomerulonephritis 218.
 Augenkrankheiten, Allergie bei 269.
 Augenmuskelnlähmungen bei epidemischer Encephalitis 516.
 Ausfallserscheinungen, psychische, nach Encephalitis 531.
 Australische Krankheit 541.
 Austreibungszeit der Kammer im Ösophagogramm 109, 117.
- Bacillus macerans 69.
 Bakterien bei Glomerulonephritis 185.
 Bakteriologische und serologische Untersuchungen bei Lymphogranulomatose 461.
 Basedowsche Krankheit, Grundumsatz bei 336, 379.
 — — spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 364, 370, 379.
 — — und extrarenale Wasserausscheidung 712.
 Benedict-Harrische Stoffwechsellisten 9, 15, 341.
 Bestrahlung der Mutter bei Rachitis des Kindes 961.
 Bestrahlungstherapie der Rachitis 912.
 Bicarbonattetanie 870.
- Biologisches Frühjahr 309.
 Blasenbildung bei Herpes zoster 171, 174.
 Bleivergiftung, Blutdruck- und Capillardrucksteigerung bei 201.
 Blutbild bei epidemischer Encephalitis 520.
 — bei Lymphogranulomatose 436, 458, 470.
 Blutcalcium- und Blutphosphorverteilung, gestörte, bei Rachitis 862, 865.
 Blutchemie bei Tetanie 830.
 Blutchemismus bei experimenteller Rachitis 851.
 Blutdruck bei Glomerulonephritis 205, 227, 229.
 Blutdrucksteigerung durch Adrenalin 201.
 — bei Angina tonsillaris 204.
 — bei Glomerulonephritis 200.
 — arterielle im präalbuminurischen Stadium der Glomerulonephritis 203.
 — und Nephritis 191.
 Bluteiweißgehalt bei Glomerulonephritis 226.
 Blutglykolysehemmung bei Rachitis 821.
 Blutkalkwert 817.
 Blutkatalase-Zunahme bei Stoffwechselsteigerung 14.
 Blutkörperchen in Capillaren 166.
 Blutserumphosphate 819.
 Blutstrom in den Capillaren 175.
 Blut-Verhalten bei Glomerulonephritis 226.
 Blutuntersuchungen bei Lymphogranulomatose 457 ff.
 Blutzuckerbestimmungen bei Lymphogranulomatose 460.
 Bordet-Gengouscher Bacillus 257.
 Bornhardtsche Formel 10.
 Bowmansche Kapsel bei Glomerulonephritis 184.
 Bradyphrenie nach Encephalitis 530.
 Brocasche Formel 10.
 Bronchialasthma 259, 266.
 Brust- und Flaschenkind und Rachitis 845.
 Butter, Rachitisschutzstoff in der 841.
- Calciumgehalt des Säuglingsserums 817.
 Calciumion, antitetaniogene Wirkung 885.
 — Verminderung der freien, bei Tetanie 869.
- Calcium-Phosphatquotient bei Tetanie 832.
 Calcium- und Phosphorbilanz bei florider Rachitis 859.
 Calciumphosphorquotient der Nahrung bei Rachitis 848.
 Calcium-Phosphorverhältnis, normales 821.
 Calorienbedarf und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 382.
 Calorienbeschränkung, Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung durch 373.
 Calorien- und Nahrungsberechnung 345.
 Calorienwert der Nahrung 36.
 Capillaren, normale Anatomie u. Physiologie der 163 ff.
 — Contractilität der 165.
 — Durchdringbarkeitsverhältnisse der 172.
 — Innervation der 171.
 — pathologische Physiologie 176.
 — Peristaltik der 169.
 Capillardruck bei ausgebildeter Nephritis 202.
 Capillardrucksteigerung durch Adrenalin 201.
 — bei Glomerulonephritis 200.
 Capillarschädigung bei Glomerulonephritis 189.
 Capillarer Kompressionsdruck bei Glomerulonephritis 191.
 Capillaroskopie nach Lombard 174.
 Capillarschlingen am Nagelfalz 174.
 Capillarsystem, Regulationsmechanismus des 165.
 Capillarwandveränderung bei Ödem 216.
 Caramel 60, 88.
 Caramose 61.
 — -Speisen 62.
 Carpedalspasmen bei Tetanie 836.
 Cerealien, rachitogener Faktor in 855.
 Cerebellare Schädigungen bei epidemischer Encephalitis 516.
 Cerium bei Tetanie 878.
 Charakterveränderungen nach Encephalitis 531.
 Charcot-Leydensche Kristalle 248, 271.
 Cheyne-Stokessches Atmen bei chronischer Encephalitis 530.
 Chininwirkung auf die spezi-

- fisch-dynamische Eiweißwirkung 393.
 Chloralhydrat, antitetanogene Wirkung 888.
 Cholesterin, antirachitische Aktivierung 923.
 Cholesterinaktivierung durch Kathodenstrahlen 930.
 Chorea nach Varicellen 574.
 Choreatische Symptome bei epidemischer Encephalitis 517.
 Chronaxie bei Tetanie 834, 835.
 Chvosteksches Facialisphänomen 835.
 — Zeichen 222.
 Citronencreme mit Sionon 85.
 Coeliakie und Rachitis 906.
 — und Tetanie 900.
 Coffein, Wirkung auf die extrarenale Wasserausscheidung 745.
 Colliphormon 893, 896.
 — Überdosierungswirkung und Ergosterin 898.
 Conjunctivitis bei Dysenterie 255.
 — phlyctenulosa 269.
 Contractilität der Capillaren 165.
 Croup bei Einbruch aus der Äquatorialfront 299.
 — Gruppenbildung 279.
 — Gruppenreihung und Gruppenmischung 302.
 — Meteorische Vorgänge und Gruppenbildung 283.
 — und Witterung 277.
 Croupfälle, gleichzeitiges Auftreten 279.
 — durch Auswirkung der Polarfront 284.
 — durch Eindringen von Tropikluft 305.
 — Coincidenz und Isobare 280.
 Crouphäufigkeit in einzelnen Jahren 317.
 — jahreszeitliche 317.
 Croupzeiten und Einbrechen polarer Luftmassen 293.
 Cutanprobe, Pirquetsche 247.
 Cylindrurie bei Glomerulonephritis 200, 224.
 Dauercontracturen bei Tetanie 836.
 Decarbonisationstetanie 870.
 Depression, atmosphärische 285.
 Dercumsche Krankheit 19.
 Dermatologie, Allergie in der 261.
 Dermographismus 168.
 Diabetes, s. a. Zuckerkrankheit.
 — Hediosit bei 86.
 — Insulin bei 82.
 Diabetestherapie, Fruchtzucker in der 78.
 — d-Sorbit in der 83.
 Diätfaktoren, schädliche, bei Rachitis 845.
 Diapedesisblutung 177.
 Diastasewerte im Urin, erhöhte, bei Rachitis 821.
 Diathermiebehandlung der Hoden und Hypophyse 334.
 Dicarbonsäuren der Hexosen 90.
 Dicksche Reaktion bei Scharlach 252.
 Dioxyaceton 70, 89.
 — (Oxantin), antihypoglykämische Wirkung 74.
 — und Insulin 76.
 Dioxyacetonstoffwechsel, Umwandlungsprodukte 75.
 Dioxyacetonverwertung, intermediäre 76.
 Dioxyacetonwirkung auf die Phosphate in Blut und Urin 73.
 Diphtherie, Allergie bei 253.
 — als Croupursache 280.
 — Meteorotropismus der 311.
 Diphtherieepidemien und Vorrücken der Gletscher 276.
 Diphtherietestgift, Capillardrucksteigerung durch 201.
 Diuretica, Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 745.
 — bei Tetanie 879.
 Dörrsches Schema der Allergie 247.
 Domestikation und Rachitis 846.
 Doppelinfektion mit angeborener Syphilis und Tuberkulose 151.
 Druckänderungen in den Capillaren bei Glomerulonephritis 193.
 Drüsenpunktion bei Lymphogranulomatose 466, 471.
 Drüsenschwellungen bei Lymphogranulomatose 416.
 Durchdringbarkeitsverhältnisse der Capillaren 172.
 Durchfälle bei Hediosit 87.
 Durchfälle nach Salabrose 65.
 Durst bei Glomerulonephritis 199.
 Dysenterie, Allergie bei 255.
 Dyspnoische Anfälle mit Hyperventilation 883.
 Dystrophia adiposo-genitalis 7, 18, 31, 334, 348.
 Echinokokkenanaphylaxie 267.
 Eiermedikation bei Rachitis 958.
 Eigelb gegen Rachitis 841.
 Eisen, Rachitis durch 856, 864.
 Eiweißhunger, Einfluß auf die spezifisch-dynamische Wirkung 332.
 Eiweißkörper, Allergie gegen 258.
 Eiweißwirkung, Bestimmung der spezifisch-dynamischen 341.
 — spezifisch-dynamische 331.
 — — bei perniziöser Anämie 340.
 — — Berechnung 343.
 — — bei verschiedenen Erkrankungen 359.
 — — bei Fettsucht 352, 364, 403.
 — — Hypophyse als Regulator 333.
 — — Theorie, Untersuchungsergebnisse 395.
 — — und vegetativ erregende Mittel 337.
 Eklampsie bei Glomerulonephritis 221, 236.
 — der Schwangeren und Luftkörperwechsel 306.
 Eklampsiefälle, Häufung bei Durchzug von Kaltfronten 307.
 Ekzem 262, 266.
 Elektrisches Erdfeld, Änderung des 319.
 Elektrokardiographie 92.
 Elektrolyte und spezifisch-dynamische Nahrungswirkung 338.
 Empyem, allergisches Fieber bei 258.
 Encephalitis, Fettleibigkeit nach 45.
 — Herpes zoster und Variocellen 575.
 Encephalitis im Kindesalter 494ff.
 — — psychische Ausfallserscheinungen 531.
 — nach Mumps 576.
 — paramorbillöse 566.
 — nach Paratyphus 576, 577.
 — und Poliomyelitis 538, 543.
 — nach Scharlach 571.
 — sporadische 542.

Encephalitis, sporadische:
 — Differentialdiagnose 561.
 — und Stoffwechsel 41.
 — intrauterine Übertragung der 509.
 — nach Varicellen 573.
 — chronische, adiposo-genitaler Komplex 534.
 — — amyostatischer Symptomenkomplex 527.
 — — Mangel an Antrieb 527.
 — — Parkinsonismus 527, 528.
 — — pathologisch-anatomischer Befund 533.
 — — und postencephalitishe Erscheinungen 526 ff.
 — — psychische Veränderungen 530.
 — — Therapie 533.
 — epidemica, allergische Reaktion bei 268.
 — epidemische, akute 510.
 — — Altersdisposition 510.
 — — atypische Form 519.
 — — Blutbild 520.
 — — Epidemiologie 506.
 — — irritative hyperkinetische Form 517.
 — — Genese der lethargischen Form 516.
 — — Geschlechtsdisposition 510.
 — — hypersomnisch-ophthalmoplegische Form 510, 513 ff.
 — — jahreszeitliche Verteilung 510.
 — — Klinik 510 ff.
 — — Nervensubstanzveränderungen 522.
 — — Neuritis bei 518.
 — — pathologisch-anatomischer Befund 521.
 — — Prodromalstadium 510.
 — — Prognose 526.
 — — Sensibilitätsstörungen 519.
 — — Stadien 510.
 — — Therapie 525.
 — — Urin 521.
 — lethargica 506, 507.
 — — Gefäßparese bei 172.
 Encephalitiden, parainfektiose 566.
 Encephalitisepidemie in Australien 535, 541.
 Encephalitisepidemien verschiedener Genese 535.
 Encephalomyelitis, postvaccinale 579 ff.
 Endocarditis maligna acuta 257.

Endokrine Drüsen und Fettleibigkeit 19, 43, 45, 49.
 Endothelienwucherung in den Glomeruli 184.
 Eosinophilie, allergische 265, 271.
 — bei Lymphogranulomatose 435.
 Eosinzusatz zur Nahrung bei Tetaniebestrahlung 918.
 Ephetoninwirkung auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 393.
 Epileptische Anfälle bei Barometersturz 314.
 Epiphysenaufreibungen bei Rachitis 812.
 Epithelkörperchenfunktion und Ossification 898.
 Epithelkörperchenhormon 893, 894.
 — Wirkungsweise des 896.
 Epithelkörperchenhyperplasie bei Rachitis 897.
 Epithelkörperchentetanie und idiopathische Tetanie 897.
 Erbsches Phänomen bei Tetanie 833, 834.
 Erbsyphilis und Tuberkulose 150.
 Ergosterin 806, 818.
 — antirachitische Wirkung 926, 929, 935.
 — Schädigung durch 938, 941, 946.
 — toxische Dose 943.
 Ergosterin-Standardisierung 948.
 Ergosterin-Überdosierung 938.
 Ergosterin- und Colliphormonwirkung 898.
 Ergosterinwirkung auf Epithelkörperchen 898.
 Ergosterinzusatz zur Milch 936.
 Erkältung, Glomerulonephritis nach 186.
 Erkältungskrankheiten der Atemwege, meteorische Einflüsse 308.
 Ernährung und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 373, 382.
 — künstliche, als tetanieneger Faktor 903.
 Ernährungstherapie der Tetanie 965.
 Ernährungszustand und Nahrungszufuhr 331.
 Ersatzkohlenhydrate, Bedeutung der — für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit 56 ff.
 — mit Insulin bei Diabetes 87.

Ersatzkohlenhydrate:
 — bei Zuckerkrankheit, Anhydrozucker 63.
 — — Caramel 60.
 — — Dioxyaceton 70.
 — — d-Fruktose 77.
 — — α -Glucosan 63.
 — — Hediosit 86.
 — — Insulin 81.
 — — Polyamylosen 69.
 — — Rückblick und theoretische Erörterungen 87.
 — — Salabrose 63.
 — — Satrose 62.
 — — geröstete Stärkepräparate 62.
 — — d-Sorbit 83.
 — — Tetra- α -Glucosan 63.
 Erythema toxicum neonatorum 260, 265, 271.
 Erythrocytensenkungsge-schwindigkeit bei Glomerulonephritis 226.
 — bei Lymphogranulomatose 460.
 Euphyllin, Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 745.
 Eunuchoidismus 19.
 Exantheme bei epidemischer Encephalitis 520.
 — akute und Tuberkulose 132.
 Exsudative Diathese 266.
 Facialisphänomen 835, 836.
 Favus, Allergie bei 261.
 Fettleibigkeit, Einteilung der 45.
 — Problem der 1 ff.
 — Pathophysiologie 8.
 — theoretische Erörterungen und Besprechung der Resultate 35.
 Fettleibigkeitsproblem, Anhang 49.
 — Zusammenfassung 47.
 Fettsucht, cerebrale 549.
 — endogene 7.
 — exogene und endogene 18, 46.
 — Gaswechseluntersuchungen bei 345, 402.
 — genitale 19.
 — Grundumsatz bei 325, 334, 345, 348, 402.
 — hypophysär-cerebral-periphere 18.
 — und innere Sekretion 19, 43, 45, 49.
 — durch pluriglanduläre Insuffizienz 19.
 — pankreatogene 20.
 — pineale 20.
 — postencephalitishe 8, 45.
 — spezifisch-dynamische Ei-

- weißwirkung bei 352, 364, 403.
- Fettsucht, thyreogene 18.
- Fieber, allergisches, undulierendes 258.
- extrarenale Wasserausscheidung beim 712.
- Fieberacidose bei Tetanie 883.
- Fieberkrämpfe und Atmungstetanie 884.
- Fieberverlauf bei Lymphogranulomatose 437.
- Fleischintoxikation 889.
- Fröhliche Krankheit, s. Dystrophia adiposo-genitalis 18.
- Flüssigkeitszufuhr und extrarenale Wasserausscheidung 734.
- Frakturen bei Rachitis 827.
- Frauenmilch bei Rachitis 846.
- d-Fructose 77, 89.
- Fructose zur Acidosebekämpfung bei Diabetes 87.
- Frühklampsie 830, 837.
- Frühjahr, biologisches 309.
- Frühjahrgipfel der Tetanie 899.
- Frühjahrskrise, hormonale 899, 900.
- Frührachitis und Tetanie 830.
- Füllungszeit der Herzkammer im Ösophagogramm 112, 117.
- Gaswechsel, Vitamine und 339.
- Gaswechselbestimmungen und spezifisch-dynamische Nahrungswirkung 325 ff.
- Methodik 341.
- Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht und Hypothyreose, Grundumsatz 345, 348.
- Geburtshelferhand bei Tetanie 836.
- Gefäßsystem-Zentra im Thalamus 172.
- Gefäßunterbindung der Schilddrüse und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 388.
- Gelenkschmerzen und Wetterumschläge 313.
- Gelenktuberkulose und Syphilis 150.
- Gemütsaffekte als tetaniegene Reize 882.
- Genu valgum und varum 828.
- Gemüse, antirachitische Aktivierbarkeit durch Bestrahlung 922.
- Geographische Bedingtheit der Rachitis 839.
- Ergebnisse d. inn. Med. 36.
- Gesamtwärmeabgabe und extrarenale Wasserausscheidung 707, 720.
- Geschlechtskrankheiten, Allergie bei 261.
- Gewichtsanstieg und tetanische Krämpfe 885.
- Gewichtsverlust durch Wasserausgabe beim Sport 695, 696.
- unmerklicher 677, 687.
- Gicht als allergische Krankheit 259.
- Glassorten, ultraviolettdurchlässige 916.
- Glomeruli, Diapedesisblutung 177.
- Endothelienwucherung 184.
- inflammatorische Veränderungen 184.
- Glomerulonephritis, Ätiologie 185.
- Albuminurie bei 200, 224.
- nach Angina tonsillaris 203.
- Arterienkrampf bei 190.
- Augenhintergrundstörungen bei 218.
- Verhalten des Blutes bei 226.
- Blutdruck bei 205.
- Capillardrucksteigerung bei 200, 202.
- capillarer Kompressionsdruck bei 191.
- Capillarschädigung bei 189, 192.
- Cylindrurie bei 200, 224.
- Eklampsie bei 221, 236.
- Hämaturie bei 190, 200, 224.
- Harnsymptome 224.
- Krankheitsverlauf 226.
- Nierenfunktion bei 225.
- Ödeme 211.
- Pathogenese 189.
- Pathologie und Klinik der akuten diffusen 153 ff.
- pathologische Anatomie 179.
- Retinitis bei 219.
- nach Scharlach 186.
- durch Streptokokkeninfektion 185.
- Symptomatologie 198.
- Therapie 231.
- d-Gluconsäure 90.
- α-Glucosan 63.
- Glucuronsäure 90.
- Glucoseumwandlung des Di-oxyacetons 77.
- Glucoson 69.
- Glykogen als Milchsäurebildner 88.
- und Traubenzucker 88.
- Glykogenbildung in der Leber nach Insulinzufuhr 82.
- Glykogenbildungsvermögen des Fruchtzuckers 79.
- Glykogenverwertung bei Diabetes 88.
- Graviditätshypertoniekrankheit 187.
- Graviditätsnephritis 187, 212.
- Grippe und Croup 280.
- und Tuberkulose 144.
- Großhirnencephalitis nach Vaccinellen 574.
- Grundumsatz 11.
- bei Fettsucht 334, 402.
- bei Inkretanbehandlung 372.
- und innere Sekretion 333.
- bei Keimdrüsenstörungen 334.
- bei Lymphogranulomatose 340, 437.
- und spezifisch-dynamische Wirkung 340, 371, 404.
- Vitamine, und 339.
- und extrarenale Wasserausscheidung 720, 724.
- Grundumsatzsteigerung durch Schilddrüsenpräparate 372.
- Grundwasser und Typhus 276.
- Gruppenbildung von Krankheitsfällen und meteorische Störungen 315.
- Guanidintetanie 831, 873.
- Guanidinvergiftung 895.
- Hämato gene Lokalursachen des Ödems 213.
- Hämatalogie und Allergie 264.
- Hämatopoese-Störungen bei Rachitis 829.
- Hämaturie bei Glomerulonephritis 190, 200, 224.
- Hafermehl, rachitogener Faktor in 855.
- Harnblasencontractur bei Tetanie 836.
- Harndrang bei Glomerulonephritis 199.
- Harnsymptome bei Glomerulonephritis 224.
- Harris-Benediktsche Standardzahlen 341.
- Hauptcapillaren 176.
- Haut, Vitaminbildung durch Bestrahlung 922.
- Hautaktivierung durch ultraviolette Strahlen 922.
- Hautcapillaren beim Menschen 174.
- Hauterscheinungen bei Lymphogranulomatose 417.
- Hautgeschwüre und Nephritis 185.

- Hautkrankheiten, Allergie bei 261.
Hautpigment und Rachitis 916.
Hauttemperatur und -wasserabgabe 716.
Hauttuberkulose und Masern 133.
Hautwasserabgabe 696, 705.
— indirekte Ermittlung der 689.
— insensible 691.
— Wesen der 714.
Hautwasserausscheidung bei Fieber 713.
— regionäre Verschiedenheiten 697.
Hediosit 86, 90.
Hemitetanie 882.
Herpes und Varicellen 269.
— zoster 171, 174.
— — Varicellen und Encephalitis 575.
Herz, Aortaschließung bis Mitralöffnung im Ösophagogramm 112.
— Austreibungszeit im Ösophagogramm 109, 117.
— Füllungszeit der Kammer im Ösophagogramm 112, 117.
— Kammeranspannung im Ösophagogramm 108, 117.
— Ösophagogramm des normalen 91ff.
— Vorhofkontraktion im Ösophagogramm 105, 117, 119.
Herzhypertrophie bei Glomerulonephritis 210.
Herzinsuffizienz bei Glomerulonephritis 199.
Herzkammer-Anspannungszeit im Ösophagogramm 104, 117.
Herztetanie 836, 884.
Herztöne und Ösophagogramm 114, 115, 120.
Herztöneregistrierung durch den Ösophagus 92, 120.
Herztonkapseln 96.
Heufieber 259.
Hilusdrüsentuberkulose, allergisches Fieber bei 258.
Hirnödem bei Encephalitis 536.
Histaminwirkung auf die Capillaren 173, 193.
Histogene Lokalursachen des Ödems 213, 217.
Höhenlage eines Ortes und Krankheiten 276.
Höhensonne, antirachitische Wirkung der 914.
Höhensonnebestrahlung, Einfluß auf die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 393.
Hormon der Epithelkörperchen 893.
Hormonwirkung, jahreszeitliche 899.
Hunger, spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 332.
Hungerosteopathie 841.
— und Rachitis 907.
— und Tetanie 830.
Hungerzustand, Wasserausscheidung, renale, im 710.
Hydrämie bei Glomerulonephritis 226.
Hypercalcämie nach Ergosterin 818, 942.
— durch Parathormon (Col lip) 894.
Hyperglykämie, alimentäre, bei florider Rachitis 864.
Hyperkinesie nach Encephalitis 517, 532.
Hyperleukocytose bei Lymphogranulomatose 435.
Hypersexualität nach Encephalitis 531.
Hypersomnie bei epidemischer Encephalitis 516.
Hyperthyreoidismus und Magerkeit 41.
Hyperthyreosen 325.
— spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 364, 370, 405.
Hypertonie bei Glomerulonephritis 227, 231, 232.
Hyperventilationstetanie 831, 870.
Hypervitaminose 937ff.
Hypomycetenerkrankungen, Allergie bei 261.
Hypocalcämie bei Spättrachitis 818.
— bei Tetanie 830, 871.
Hypophosphatämie bei Rachitis 819, 857, 858, 860, 862.
— rachitische, und tetanische Hypocalcämie 899.
Hypophosphaturie bei Rachitis 862.
Hypophyse 13, 333.
— bei encephalitischer Fettsucht 8.
— und Stoffwechselregulation 42.
Hypophysentumoren, spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 359.
Hypophysenzwischenhirnsystem, Regulation der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung im 335.
Hypoplasie der Zähne bei Rachitis 908.
Hypothyreoidismus und Fettsucht 8, 41, 43.
Hypotonie bei Ausheilung der Glomerulonephritis 210.
Icterus haemolyticus, Grundumsatz bei 340.
Infektion und Glomerulonephritis 186.
— Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende 126ff.
Infektionskrankheiten, Allergie bei 257, 258.
— und Jahreszeiten 277.
Influenza und Tuberkulose 144.
Infraktionen bei Osteoporose 826.
Inkretanbehandlung, Grundumsatz bei 372.
Inkretsystem 333.
Innere Sekretion und Fettsucht 43.
— — und extrarenale Wasserausscheidung 711.
Innervation der Capillaren 171.
Insektengifte, Allergie gegen 258.
Insuffizienz, pluriglanduläre, Fettsucht bei 19, 45.
Inulin 81, 89.
Intestinaltractus, Lymphogranulomatose des 417.
Insulin und Dioxyaceton 76.
Inulinase in Milz und Placenta 82.
Isosaccharosan 66, 88.
— im Stoffwechsel 68.
Insolunproduktion durch Ersatzkohlenhydrate 89.
Jahreszeiten und Crouphäufigkeit 317.
— und Wachstum 899.
Jahreszeitliche Verteilung der epidemischen Encephalitis 510.
Jürgensches Schaltstück an den Fingercapillaren 175.
Kachexie durch Ergosterinüberdosierung 937, 938.
— hypophysäre und Grundumsatz 336.
Kälteeinwirkung auf die oberen Luftwege und Nieren 186.
Kalkausscheidung durch den Darm 862.

- Kalkbehandlung der Tetanie 963.
 Kalkeinlagerungen durch Ergosterinüberdosierung 939.
 Kalksalze, acidotische Wirkung der 887.
 Kalktherapie der Rachitis 959.
 Kalkverarmung bei Rachitis 813.
 Kalk- und Phosphorverluste bei florider Rachitis 859.
 Kalkwirkung, antitetanogene 964.
 Kaltfront 286.
 Kaltfrontdurchzug und Ekklampsie 307.
 Kammeranspannung, normale im Ösophagogramm 108, 124.
 Kammer-Verharrungszeit im Ösophagogramm 117, 124.
 Kastration, Grundumsatz nach 334.
 — bei Osteomalacie 892.
 Kehlkopfcroup, akuter, und meteorische Einflüsse 275, 277.
 Keimdrüsen 333.
 — und Fettsucht 43.
 — und Hypophyse beim Grundumsatz 334.
 Keratitis parenchymatosa, allergische Ätiologie der 269.
 Ketonuriebekämpfung durch Ketotriose 72, 73.
 Ketotriose 70.
 Keuchhusten, Allergie bei 257.
 — allergisches Fieber bei 258.
 — und Masern 134.
 — und Tuberkulose 141.
 Keuchhustenekklampsie 576, 577.
 Kindertuberkulose, Beeinflussung der — durch hinzutretende Infektionen 126ff.
 — und Masern 132.
 Kleidung, Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 707.
 Klima und Rachitis 839.
 — und Tetanie 901.
 Klimaallergene 310.
 Klimatische Einflüsse auf den Menschen 276.
 Knochen- und Knochenmarkerkrankungen bei Lymphogranulomatose 417, 433.
 Knochenmark u. Rachitis 892.
 Knochenveränderungen und Epithelkörperchen 897, 898.
 Körpergewicht und extrarenale Wasserausscheidung bei Kindern 738.
 Körpergewichtsschwankungen und extrarenale Wasserausscheidung beim Erwachsenen 743.
 Kohlendäureinhalation zur Tetaniebehandlung 887.
 Kolloidosmotischer Druck bei Ödem 215, 216.
 Komabekämpfung durch Oxantin 73.
 Kompression der Luftwege bei Lymphogranulomatose 431.
 Konstanz des Grundumsatzes 12.
 Kopfschmerzen bei Glomerulonephritis 199.
 Krämpfe, ekklampische 830.
 — klonische und tonische bei epidemischer Encephalitis 517, 518, 536.
 — tetanische und Loebischer Quotient 875.
 — tonisch-klonische, bei Tetanie 836.
 Krampfgiftwirkung bei Alkoholose 889.
 Kranioomalacie 824.
 Kraniotabes 812, 820, 822.
 Krankheit und Wetter 277.
 Krankheiten und meteorische Faktoren 276, 277.
 Krankheitsfälle auf der Zyklorückseite 287.
 — auf der Zyklovorderseite 294.
 Kriegssosteopathie und Tetanie 830.
 Kriegsunterernährung, Eiweißhunger bei 332.
 Kuhmilch und Tetanie 903.
 — tetanogene Wirkung der, 889, 966.
 Kyphoskoliose der Adolescenten 820, 828.
 Laevoglucosan 66, 88.
 — Stoffwechsel bei 68.
 Laryngospasmus bei Tetanie 836, 883.
 Lebererkrankungen, spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 339.
 Lebertran gegen Rachitis 840, 925, 951.
 Lebertranwirkung auf Epithelkörperchen 897.
 Lepra, allergische Reaktion bei 258, 261.
 Leukämie, akute 267.
 Leukocytose bei Lymphogranulomatose 435.
 Leukopenie, allergische 265.
 Levaditische Vaccine 268.
 Lichtmangel und Rachitis 840.
 Lichttheorie der Rachitis 840.
 Lichtwirkung, antirachitische 844.
 Limbus-Capillaren 175.
 Lipoidnephrose und Glomerulonephritis 229, 230.
 — sekundäre 184.
 Lipomatöse Tendenz 43.
 Lipodystrophia progressiva 43.
 Lipomatosis dolorosa 43.
 Liquordiapese durch die Capillarwand 177, 190.
 Littlesche Krankheit 837.
 Loebischer Quotient bei Tetanie 868, 873.
 Lues, Allergie bei 249.
 Lues und Tuberkulose 148.
 Luftbewegung, Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 706.
 Luftfeuchtigkeit, Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 704.
 Lufttemperatur, Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 702.
 Luftkörper, maritime und kontinentale 315.
 Luftkörpercharakteristik 284.
 Luftkörperwechsel 286.
 — und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren 273ff.
 Lumbalpunktion, Stoffwechseleränderungen nach 34.
 Lungenblutungen bei Wetterstürzen 314.
 Lungensyphilis und Lungentuberkulose 148.
 Lungentuberkulose, spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 359.
 Lupus vulgaris und Masern 133.
 Lymphatischer Rachenring als Eingangspforte für Infektionserreger bei Nephritis 185.
 Lymphdrüsenanschwellung bei Rachitis 829.
 Lymphogene Lokalursachen des Ödems 213.
 Lymphogranulomatose, Ätiologie 421.
 — allergisches Fieber bei 258.
 — bakteriologische und serologische Untersuchungen 461.
 — Bestahlungsergebnisse 473.
 — Blutbild bei 434, 435, 458.
 — Blutuntersuchungen 457.
 — Drüsenpunktion 466, 471.

- Lymphogranulomatose:**
 — experimentelle Untersuchungen 465.
 — Fieber bei 437.
 — Grundumsatz bei 340, 437.
 — Klinik und Röntgentherapie 407ff.
 — Krankheitssymptome 430.
 — Kritisches zur Wirkungsweise der Röntgenstrahlen bei 487.
 — tuberkulöse Ätiologie 419, 426.
 — Radiumbehandlung 486.
 — Riesenzellen, Sternbergische bei 415, 416, 461.
Lymphogranulomatosis cutis 417.
 — *gastropylorica* 418.
Lyssa 269.
- Magengeschwüre bei Lymphogranulomatose** 417.
Magentetanie 831, 870.
Magnesiumion, antitetanogene Wirkung 885.
Magnesiumsalze, acidotische Wirkung der 887.
Mandeln als Eingangspforte für Infektionserreger bei Nephritis 185.
Mangel an Antrieb bei Encephalitis 527, 528, 530.
Masern, Allergie bei 255.
 — und Croup 280.
 — Encephalitis nach 566.
 — und Tuberkulose 132.
Mellitose 66.
Membranogene Lokalursachen des Ödems 213.
Meningitis tuberculosa, Allergie bei 248.
 — tuberkulöse, und Masern 132.
 — *varicellosa* 573.
Meteorische Faktoren, rhythmische, und Krankheiten 276, 277.
 — — stationäre, und Krankheiten 276.
Meteorotrope Krankheiten 306.
Meteorotropismus der Diphtherie 311.
 — der Spasmophilie der Säuglinge 309.
Mikrophon-Saitengalvanometer 93.
Milbenerkrankungen der Haut, Allergie bei 262.
Milch, Allergie gegen 258.
 — antirachitische, durch Bestrahlung 921.
 — Vitamin-D-Gehalt der 854.
Milchaktivierung durch ultraviolette Strahlen 930.
- Milchgebilshypoplasien** 824.
Milchpulveraktivierung durch ultraviolette Strahlen 931.
Milchsäurebildung bei Fruchtzucker 80.
Milchzuckerwirkung, antitetanogene 888.
Miliartuberkulose und akute Exantheme 132.
 — nach Keuchhusten 141.
 — und Scharlach 139.
Milz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 340.
Milzschwellung bei Lymphogranulomatose 416.
 — bei Rachitis 830.
Milztumor, leukopenisch-allergischer 250, 265.
Mineralstoffwechsel bei Fettleibigen 33.
Morbus Basedowi, extrarenale Wasserausscheidung bei 712.
Morphiumallergie der Haut 261.
Muchsche Granula bei Lymphogranulomatose 461, 462, 467.
Müdigkeit bei Glomerulonephritis 199.
Müllersche Ballungsreaktion 250.
Mumps, Encephalitis nach 576.
Muskelkrämpfe bei Atmungstetanie 882.
Muskeltonus-Störungen bei epidemischer Encephalitis 516.
Myelitis bei Lymphgranulomatose 417.
 — nach Varicellen 575.
Myxödem und Fettsucht 8, 43.
 — Grundumsatz bei 336, 348.
 — spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 364, 370.
 — extrarenale Wasserausscheidung bei 711.
- Nährstoffe, Rachitisschutzstoffgehalt der** 854.
Nagelfalzcapillaren, diagnostische Bedeutung der 174.
Nahrung, Strahlenwirkung auf die 920.
Nahrungsänderung, qualitative 338.
Nahrungswirkung, spezifisch-dynamische 325ff.
 — — und Schilddrüse 335.
 — — und vegetatives Nervensystem 337.
Nahrungszufuhr, spezifisch-dynamische Wirkung der 12, 21.
- Nahrungszufuhr:**
 — Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 709.
Narbenschmerzen bei Wetterumschlägen 313, 320.
Narcotica, antitetanogene Wirkung der 888, 965.
 — und Grundumsatz 11.
Nasenbluten bei Glomerulonephritis 199.
Nebencapillaren 176.
Nebennierenfettsucht 20, 43, 45.
Nephritis s. a. Glomerulonephritis.
 — nach Mandelnerkrankungen 185.
Nervenregbarkeit, elektrische, bei Tetanie 833.
Nervensubstanzveränderungen bei epidemischer Encephalitis 522.
Neugeborenenallergie 265, 271.
Neugeborenenexantheme, toxische 260.
Neurasthenie und Neurosen, spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei 359.
Neuritiden und Witterungsfaktoren 313, 320.
Neuritis bei epidemischer Encephalitis 518.
 — optica nach Varicellen 575.
Neurologie, Allergie in der 268.
Niere und Darm und extrarenale Wasserausscheidung 745.
Nierenblutung, glomerulonephritische 177.
Nierenfunktion bei Glomerulonephritis 225.
Niereninsuffizienz bei Glomerulonephritis 235.
Nierenkanälchen, lipide Veränderung des Epithels 184.
Nierenschädigungen bei Lymphogranulomatose 434.
Nierenschmerzen bei Glomerulonephritis 199.
Noordensche Formel 10.
Novasurol, Zunahme der Atmungswasserausscheidung nach 739, 745.
Nußcreme mit Sionon 85.
Nykturie bei Glomerulonephritis 225.
Nystagmus bei Encephalitis 516, 536.
- Oberfläche, Beziehung der extrarenalen Wasserausscheidung zur** 723, 724.
Odontogenesis imperfecta bei Rachitis 908.

- Ösophagogramm des normalen Herzens 91 ff.
 — — — Analyse 102.
 — — — Anatomische Angaben 99.
 — — — Aortaschließung und Mitralöffnung 112.
 — — — Austreibungszeit 109.
 — — — Füllungszeit der Kammer 112.
 — — — Kammeranspannung 108, 124.
 — — — Auslegung der Literatur 118.
 — — — Methoden 101.
 — — — besondere Perioden 105.
 — — — allgemeines Schema 103.
 — — — Schlußfolgerungen 124.
 — — — besondere Tatsachen 116.
 — — — Verharrungszeit der Kammern 117, 122, 124.
 — — — Vorhofkontraktion 105, 124.
 Ösophagokardiogramm 94.
 Ösophagokardiographie 92.
 Ösophagoskopische Aufnahme des Herzens 114.
 Ödeme 174, 193, 199, 211 ff. 739, 741.
 — Erklärung zur Entstehung verschiedener 213.
 — extrenale Ausschwellung der 714, 715.
 — Pathogenese, bei Glomerulonephritis 212.
 Ödembereitschaft bei Gravidität 212.
 Ödembildung bei Glomerulonephritis 174, 200.
 Ödemflüssigkeit, Chemische Zusammensetzung 217.
 Öle, antirachitisch-aktivierte, 920, 921.
 Ophthalmologie und Allergie 269.
 Ophthalmoplegia externa nach Variellen 574.
 Ossifikation und Epithelkörperchen 898.
 Ossifikationsstörung, enchondrale, 827.
 — durch Thyreidektomie 856.
 Osteogenesis imperfecta 827.
 Osteomalacie 807, 812.
 — endemisches Vorkommen in Japan 842.
 — Hypocalcämie bei 818.
 Osteomalacie:
 — Hypophosphatämie bei 820.
 — in Irrenanstalten 843.
 — und Ovarialtätigkeit 891.
 — bei Unterernährung 841.
 — porotische, durch Gallenfistel 856.
 Osteomyelitis, allergisches Fieber bei 258.
 Osteopathie, rachitische 813.
 Osteoporose durch Kalk- und Phosphormangel 848.
 — prärachitische, 823.
 — pseudorachitische, 823.
 — rachitische, 826.
 Osteopsathyrosis symptomatica 827.
 Otitis fibrosa und Serumkalkspiegel 818.
 Oxantin 70.
 — bei Koma 73.
 Oxaldehydsäuren der Hexose 90.
 Pandysche Reaktion bei epidemischer Encephalitis 519.
 Pankreatitis bei Parotitis epidemica 255.
 Paralysis agitans, symptomatische, nach Encephalitis 528.
 Parathormone 893.
 Parathyreidektomie, Tetanie nach 856.
 Parathyreoidhormon bei der Tetaniebehandlung 964.
 Paratyphus, Encephalitis nach 576, 577.
 Paravaccine 246.
 Paresen bei epidemischer Encephalitis 516.
 Parkinsonismus als allergische Reaktion 268.
 — bei Encephalitis der Kinder 527.
 Parotitis epidemica, Allergie bei 255.
 Pathologische Anatomie und Allergie 262.
 Pemphigus und Nephritis 185.
 Peroneusphänomen 835, 836.
 Perspiratio sensibilis bzw. insensibilis 677, 691, 699.
 Pepton, Allergie gegen 258.
 Peristaltik der Capillaren 169.
 Pertusis, Allergie bei 237.
 Phlyktänen bei Masern 133.
 Phosphate im Blut und Urin bei Dioxyaceton (Oxantin) 73.
 Phosphatbestimmung im Blut 819.
 Phosphatsalze, antirachitische Wirkung der 853.
 Phosphat- und Kalksalzausscheidung im Dickdarm 860.
 Phosphatstauung bei Tetanie 832.
 Phosphattetanie 870.
 Phosphor im Blut 819.
 Phosphor-Lebertran 957.
 Phthise und Scharlach 139.
 Phytosterin und antirachitische Aktivierung 923.
 Pilzkrankungen der Haut, Allergie bei 262.
 Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung 241 ff.
 Pirquet-Reaktion 247.
 Pirquetsche Cutanreaktion bei Influenza 147.
 Pirquetsche Masertheorie 256.
 Pleuritis, allergische, 248.
 Pneumonie, allergische Vorgänge bei 263.
 — croupöse, Meteorotropismus der 313.
 Polarfront, Auswirkung auf Croupkrankungen 284.
 Polarfronttypen 316.
 Polarluft und Tropikluft 284.
 Polarluftmasseneinbruch und Croupfälle 287.
 Poliencephalitis (Strümpell) 538, 539.
 Poliomyelitis acuta, Allergie bei 269.
 Polyamylosen 69, 88.
 Polyanhydrozucker 69.
 Posttrubrostatischer Zustand der Capillaren 177, 178.
 Postvaricellöse cerebrale Komplikationen 575.
 Präalbuminurisches Stadium 199.
 Präformin 936.
 Pränephrisches Stadium 199.
 Primelgift, Allergie gegen 258.
 Proteino-dynamisches Gesetz 340.
 Provitamin 926.
 Psychopathien nach Encephalitis 531.
 Pubertätszeit und Grundumsatz 335.
 Quarzquecksilberlampe, antirachitische wirksame Strahlen 844.
 — Rachitisheilung durch 839, 913.
 Quellen der extrarenalen Wasserausscheidung 689.
 Querschnittsmyelitis bei Lymphogranulomatose 417.

- Quinekesches Ödem 174, 259.
 Quotient, respiratorischer 687.
 — — bei Fettleibigen 29.
- Rachenring, lymphatischer und Nephritis 185.
- Rachitis, Acidose bei 821.
 — Ätiologie 838.
 — angeborene 821, 822.
 — als Avitaminose 841.
 — Begleitsymptome 829.
 — Begriffsbestimmung 807.
 — direkte Bestrahlung 912.
 — Blutglykolysehemmung bei 821.
 — bei Brust- und Flaschenkindern 846.
 — chemische Diagnostik 817.
 — mit Diabetes mellitus und insipidus 907.
 — Diagnose 812.
 — und endokrine Drüsen 891.
 — Epithelkörperchenhyperplasie bei 897.
 — experimentelle 847.
 — Hypophosphatämie bei 819.
 — klimatische Faktoren bei 839.
 — und Knochenmark 892.
 — Pathogenese 857.
 — renale 905.
 — Röntgenoskopie 812.
 — als Saisonkrankheit 277, 839.
 — Serumkalkspiegel bei 818.
 — Serumphosphatspiegel bei 820.
 — durch Strontium, Thallium und Eisen 856.
 — und Tetanie, Behandlung und Verhütung der 752ff.
 — — besondere Formen 904.
 — — Prophylaxe durch Strahlenbehandlung 918.
 — — eine Stoffwechselkrankheit 890.
 — — Wechselbeziehungen 899.
 — tetanische Übererregbarkeitssymptome bei 857.
 — bei Verdauungsinsuffizienz 906.
 — Urindiastasevermehrung bei 821.
 — und Zähne 908.
- Rachitisbeeinflussung durch den mütterlichen Organismus 960.
- Rachitis-Endemie in Japan 842.
- Rachitisheilung mit Quarzquecksilberlampe 839.
- Rachitismorbidität, geographische Bedingtheit der 839, 842, 843.
- Rachitispathogenese und Epithelkörperchen 892.
- Rachitisresistenz der Dystrophiker 900.
- Rachitisschutzstoff in tierischen Fetten 841.
 — in der Fischleber 952.
 — als induzierte Strahlenenergie 844.
 — Wertbestimmung 950.
- Rachitisschutzstoffgehalt der Nährstoffe 854.
- Rachitische Hypophosphatämie und tetanische Hypocalcämie 899.
- Rachitogener Faktor in Nährstoffen 855.
- Radialisphänomen 835.
- Radiostol 936, 948.
- Radiumbehandlung der Lymphogranulomatose 486.
- Rattenrachitis durch Störung des Calcium-Phosphorquotienten der Nahrung 848.
- Rauschbrand, allergisches Fieber bei 258.
- Raynaudsche Krankheit 172.
- Reaktionsfähigkeit, individuelle 333.
- Reaktivitätsänderung der Gewebe 262, 263, 267.
- Regulationsmechanismus des Capillarsystems 165.
- Repocal 963.
- Reservecapillaren 176.
- Respiratorischer Quotient 687.
 — — bei Dioxyaceton (Oxantin) 73.
 — — bei Fettleibigen 29.
 — — bei Fruchtzucker 79.
 — — bei Isosaccharosan 67.
 — — bei Hediosit 87.
 — — bei Salalrose 65.
 — — bei d-Sorbit 85.
- Reststickstoff bei Lymphogranulomatose 460.
- Reststickstoffvermehrung im Blut bei Glomerulonephritis 226.
- Reticuloendotheliales System bei Lymphogranulomatose 468.
- Retinitis nephritica 219.
- Revaccination, Allergie bei 250.
- Rheumatische Schmerzen bei Wetterumschlägen 313.
- Rheumatismus articulorum, Allergie bei 257.
- Rhythmische meteorische Faktoren und Krankheiten 276, 277.
- Riesenzellen, Sternbergsche, bei Lymphogranulomatose 415, 416.
- Röntgenbestrahlung bei Rachitis 919.
 — der Schilddrüse und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 388.
- Röntgendiagnose der experimentellen Rachitis 850, 851.
- Röntgenstrahlen, kritisches zur Wirkungsweise der — bei Lymphogranulomatose 487.
- Röntgentherapie der Lymphogranulomatose 419, 420ff., 472.
 — — kritische Besprechung der Bestrahlungsergebnisse 473.
 — — Richtlinien für die 492.
 — — Schlussfolgerungen 491.
- Röntgenuntersuchung bei Lymphogranulomatose 438.
- Rona-Takahaschische Gleichung bei Tetanie 869, 871.
- Rosenkranz, rachitischer 812.
- Rotz, Allergie bei 249.
- Rougetsche Zellen 165, 169.
 — — Lähmung der 193.
- Rückseitenwetter der Zyklo- und Krankheiten 315.
- Ruhenüchternumsatz 40, 48.
- Saccharosancrème 68.
- Säuglingsekzäm und Eosinophilie 266.
- Säuglingstetanie 831.
- Säurebasengleichgewichtsstörung bei Rachitis und Tetanie 867.
- Saisonbedingtheit der Rachitis und Tetanie 839.
- Saisonkrankheiten 277.
- Salalrose 63, 64, 88.
 — antiketogene Wirkung 65.
 — intermediäre Verwertung 68.
- Salmiaktherapie der Tetanie 886.
- Salylrgandiurese und extrarenale Wasserausscheidung 746.
- Salzsäurebehandlung der Tetanie 887.
- Salzwasserfettsucht 18, 31.
- Satrose bei Zuckerkrankheit 62.
- Scharlach, Allergie bei 252.
 — und Croup 280.
 — Encephalitis nach 571.
 — Glomerulonephritis nach 186.

- Scharlach:
— und Tuberkulose 139.
— -Epidemiologie 276.
Scharlachnephritis 188.
— und Antikörperbildung 189.
Schicksche Reaktion 253.
Schilddrüse und Arbeitsstoffwechsel 25.
— spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nach Röntgenbestrahlung und Gefäßunterbindung der 388, 405.
— und spezifisch-dynamische Nahrungswirkung 335.
Schilddrüsenhormon, Einfluß auf die extrarenale Wasserausscheidung 711.
Schilddrüsenpräparate, Grundumsatzsteigerung durch 372.
Schilddrüsenwirkung auf den Sympathicus 337.
Schlaf, Umsatz im 725.
Schleimhäute der Atemwege und Wasserwechsel 694.
Schleimsäure 90.
Schlesinger-Poolsches Beinphänomen 835, 836.
Schmerzen bei Wetterumschlägen 313.
Schwangerschaftsreaktionen der Neugeborenen 259.
Schweißabsonderung, insensibile 691.
Schweißdrüsen 690.
Sclerosis cerebros spinalis multiplex 269.
Sehvermögenverschlechterung bei Glomerulonephritis 199.
Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Glomerulonephritis 226.
Sensibilitätsstörungen bei epidemischer Encephalitis 518.
Serodiagnose, allergische, bei exotischen Infektionskrankheiten 258.
Serumkalkspiegel, Erhöhung durch Epithelkörperchenhormon 894.
— bei Rachitis 818.
Serumkrankheit, Allergie der 251, 266.
Serumphosphate 819.
— bei Tetanie 832.
Serumphosphatabnahme nach Collipshormon 894.
Serumphosphatbestimmung bei Rachitis 820.
Serumphosphatspiegel bei Rachitis 820.
Serumwirkung, Pathogenese der 244.
- Siazucker 83.
Sionon 83.
— -Creme 85.
Sklerose, multiple, nach Variellen 575.
Sklerotische Organveränderungen nach Ergosterinüberdosierung 938.
Sonnenstrahlen, antirachitische Wirkung der 914.
Sonnenstrahlenwirkung auf Tetanie 901, 902.
Sonnenstrahlung und Rachitis 839.
Sonnenscheindauer und Krankheiten 318.
d-Sorbit 83, 89.
— intermediäre Verwertung 85.
Spätrachitis 807, 812, 816, 830.
— Hypophosphatämie bei 820.
— Serumkalkgehalt bei 818.
Spasmophilie der Säuglinge, Meteorotropismus 309.
— und Tetanie 830.
Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, Theorie. Ergebnisse 395.
— Nahrungswirkung 12, 13, 21, 331ff.
Splanchnicus und Grundumsatz 338.
Splenektomie, Grundumsatz nach 340.
Sporotrichose, Allergie bei 261.
Stärkeabbau durch *Bacillus macerans* 69.
Stärkepräparate, geröstete, bei Zuckerkrankheit 62.
Staphylokokken-Agglutination bei Lymphogranulomatose 463.
Stase in den Glomerulis 177.
Stationäre meteorische Faktoren und Krankheiten 276.
Stenosenwetter 275, 278.
Sterblichkeit, jahreszeitlich verschiedene 277.
Sternbergsche Riesenzellen bei Lymphogranulomatose 416, 461.
Stickstoffretention und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 332.
Stoffwechsel bei Dioxyaceton (Oxantin) 73.
— und extrarenale Wasserausscheidung bei Umsatzsteigerung 726.
— quantitative Beziehung zur extrarenalen Wasserausscheidung 719.
- Stoffwechsel:
— zentrale Regulation des 40.
— bei d-Sorbit 85.
— intermediärer, bei Fruchtzucker 79.
Stoffwechsel chemische Veränderungen im Frühjahr 899.
Stoffwechselprodukte, saure, bei Rachitis, vermehrte, 863.
Stoffwechseltabellen 9.
Stoffwechselträchtigkeit bei Rachitis 863.
Stoffwechselveränderungen nach Lumbalpunktion 34.
Stoffwechselzentrum 40, 41.
— Hypophyse-cerebrales 19.
Strahlenaktivierung des Cholesterins 926.
Strahlenbehandlung der Tetanie 917.
Strahlenenergie, induzierte 920, 922.
Strahlentherapie, indirekte, bei Rachitis und Tetanie 920.
Strahlenwirkung, antirachitische 844.
— auf Epithelkörperchen 897.
Streptokokkeninfektion bei Glomerulonephritis 185.
Strontium, Rachitis durch 856, 864.
— bei Tetanie 878.
Strontiumsalze, acidotische Wirkung der 887.
Strophantin, Wirkung auf die extrarenale Wasserausscheidung 745.
Suprarenin, Blutdrucksteigerung durch 201.
Sympathicusreizung und Capillarkontraktionen 166.
Syphilis, Allergie bei 249, 261.
— und Tuberkulose 148.
- Tabiker, lancinierende Schmerzen der — bei Witterungsumschlag 314.
Tag- und Nachtrhythmus und Krankheit 277.
Teerschädigung der Haut 267.
Tetanie, Ätiologie 838.
— Begriffsbestimmung 811.
— Behandlung und Verhütung der Rachitis und 752ff.
— symptomatische Behandlung der 962.
— Diagnose 830.
— und endokrine Drüsen 891.
— experimentelle 856.
— und Frührachitis 830.
— und Guanidintoxikose 895.
— idiopathische 873.

- Tetanie, idiopathische Heilung durch antirachitische Mittel 896.
 — infantile 889.
 — klimatische Einflüsse 901.
 — parathyreoprive 856, 872.
 — Pathogenese 857.
 — postoperative 907.
 — puerile 907.
 — als Saisonkrankheit 277, 839.
 — Salmiaktherapie der 886.
 — durch ultraviolette Strahlen 884.
 — bei Verdauungsinsuffizienz 900.
 — und Wetterumschläge 309.
 — -Aktivierung durch Bestrahlung 917.
 Tetaniebeeinflussung durch Elektrolyte 978.
 Tetaniebehandlung mit saurem Ammonphosphat 886.
 Tetanogene Faktoren 902.
 Tetaniegesicht 836.
 Tetanieklima 309.
 Tetaniepathogenese, Bedeutung der Epithelkörperchen für die 892.
 Tetaniewetter 901.
 Tetanus 269.
 — nach Vaccination 591, 592.
 Tetra- α -Glucosan 63.
 Tetra- α -Glucosan, Stoffwechsel 68.
 Thalamus Gefäßsystemzentra im 172.
 Thallium, Rachitis durch 856, 864.
 Therapie und Allergie 270.
 Thorium bei Tetanie 878.
 Thyreoidektomie, Ossificationsstörung durch 856.
 Thyreoidin 11, 13.
 Thyreoidin- und Thyroxineinfluß auf das vegetative Nervensystem 337.
 Thyroxin, Absinken der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung durch 375.
 Thyroxinwirkung auf den Grundumsatz 372.
 Tonisch-klonische Krämpfe bei Tetanie 836.
 Tonkurve im Ösophagogramm 120.
 Tonsillenschwellung bei Rachitis 829.
 Tonsillitis, Glomerulonephritis nach 185.
 Toxamin 855.
 Toxine und Glomerulonephritis 187.
 Toxisch-infektös-neurotrophe Krankheiten, Allergie bei 268.
 Trachom 269, 270.
 Traubenzucker und Glykogen 88.
 Traubenzuckercaramel 60.
 Tremor bei epidemischer Encephalitis 517.
 — cerebraler, nach Varicellen 574.
 Tribondeau-Bergoniésches Gesetz 487.
 Trichophytie, Allergie bei 261.
 — und Polarluft 284, 285.
 Tropikluft-Eindringen und Croupfälle 294.
 Trousseauisches Phänomen 222, 835, 836, 880, 881.
 Tuberkulinallergie 247.
 — bei Scharlach 139.
 Tuberkulinenergie bei Masern 137.
 Tuberkulinprobe, Pirquetsche 247.
 Tuberkulose, Allergie bei 247.
 — und Grippe (Influenza) 144.
 — und Keuchhusten 141.
 — und Lues 249.
 — und Masern 132.
 — und Scharlach 139.
 — und Syphilis 148.
 — und Typhus 147.
 — und Varicellen 140.
 — und Witterung 314.
 Tuberkulosestadien und Allergie 248.
 Tuberkulosesterblichkeit und Jahreszeiten 277.
 Typhus, Allergie bei 253.
 — und Grundwasser 276.
 — und Tuberkulose 147.
 Überernährung und Rachitis 845.
 Übererregbarkeit der Nerven, tetanische 835.
 Überventilation und Atmungskrämpfe 882.
 Überventilationsalkalose und tetanogene Fieberwirkung 883.
 Ultraviolett durchlässige Glasarten 916.
 Ultraviolette Strahlen, antirachitische Wirkung der 913.
 — — tetanogener Effekt der 917.
 — — und Vitamin D 902.
 Umbauzonen im Knochen, Loosersche 827.
 Umgebungswirkungen auf die extrarenale Wasserausscheidung durch wärme-regulatorische Momente 707.
 Umsatzsteigerung, extrarenale Wasserausscheidung und Stoffwechsel bei 726.
 Unstetigkeitsschichten, atmosphärische, als Krankheitsfaktoren 273 ff.
 Unterernährung, Abnahme des Grundumsatzes bei 331.
 — Absinken, der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei 373.
 — qualitative, und Osteomalacie 841.
 Urämie bei Glomerulonephritis 228.
 Uran bei Tetanie 878.
 Urea, Abnahme der Atmungs-wasserausscheidung nach 739.
 Urin bei epidemischer Encephalitis 521.
 Urindiastase bei Rachitis 821.
 Urticaria 259, 262, 266.
 Vaccination, Allergie bei 250.
 Vaccinationsencephalitis 506, 579 ff.
 — Ätiologie 657.
 — Prognose 661.
 Varicellen, Encephalitis nach 573.
 — -Herpes (Zona) 269.
 — und Herpes zoster 575.
 — und Tuberkulose 140.
 Variola, Allergie bei 250.
 Vasodilatin 252.
 Vegetatives Nervensystem und spezifisch-dynamische Nahrungswirkung 337.
 Venenpuls 92, 121.
 Venerologie, Allergie in der 261.
 Verdauungsalkalose bei Tetanie 884.
 Verdauungsinsuffizienz und Rachitis 906.
 — und Tetanie 900.
 Verdauungsorgane, Lymphogranulomatose der 418.
 Verdauungstraktus, Contracturen, bei Tetanie 836.
 Verdunstung 701.
 Verharrungszeit der Kammern im Ösophagogramm 117, 122, 124.
 Verkalkungslinie bei Rachitis 815.
 Vestibularapparat-Störungen bei epidemischer Encephalitis 516.
 Vigantol 936.
 Vigantolschädigung 938, 942.
 Vitamin D in Eigelb 958.
 — in Lebertran und Eigelb 844.

- Vitamin und Rachitis 841.
 Vitamin-D-Gehalt der Milch 854.
 Vitamin-D-Mangel bei Rachitis 810.
 Vitamine und Gaswechsel 339.
 Volhardscher Wasserversuch 740.
 Vorderseitenwetter der Zykclone und Krankheiten 315.
 Vorhof-Anspannungszeit im Ösophagogramm 117.
 Vorhofkontraktion im Ösophagogramm 105, 117, 124.
 Wachstum und Jahreszeiten 277.
 — und Rachitis 890.
 Wachstumsschwankungen, jahreszeitliche 899.
 Wärmeausfuhr und Wasserausfuhr 697.
 Wärmehaushalt, Bedeutung der extrarenalen Wasserausscheidung für den 699.
 — und extrarenale Wasserausscheidung 747.
 Wärmeproduktion und Nahrungszufuhr 709.
 Wärmeregulation, physikalische 708.
 — und Stoffwechsel 700.
 Wärmeregulatorische Funktion der extrarenalen Wasserausscheidung 713.
 — Momente bei den Umgebungswirkungen 707.
 Warmfront 286.
 Warmluftschale 296.
 Wasser, direkte Bestimmung des mit der Atmung abgegebenen 683.
 — — — des von der Haut abgegebenen 682.
 — Quelle des mit der Atmung abgegebenen 693.
 — — des von der Haut abgegebenen 689.
 Wasserausscheidung durch Atmung 696.
 — extrarenale, beim Menschen 663ff.
 — — Einfluß der Arbeit 711.
 — — direkte Bestimmung 679.
 — — indirekte Bestimmung 685.
 — — Fehlerquellen bei der Bestimmung 679, 680.
 — — bei Fieber 712.
 Wasserausscheidung, extrarenale und Flüssigkeitszufuhr 734.
 — — Größe und Schwankungsbreite der 694.
 — — und Grundumsatz 720.
 — — Verwertbarkeit des Grundwertes 724.
 — — innere Einflüsse auf die 709.
 — — und innere Sekretion 711.
 — — und Wasserhaushalt im Kindesalter 734.
 — — Einfluß der Kleidung 707.
 — — und Körpergewichtsschwankungen bei Erwachsenen 743.
 — — bei Kindern 738.
 — — Einfluß der Luftbewegung 706.
 — — — des Luftdrucks 706.
 — — — der Luftfeuchtigkeit 704.
 — — und Lufttemperatur 702.
 — — Methodenkritik 678.
 — — bei Morbus Basedowi und Myxödem 712.
 — — Einfluß der Nahrungszufuhr 709.
 — — Beziehung zur Oberfläche 723, 724.
 — — Quellen der 689.
 — — und Stoffwechsel 719, 722.
 — — — bei Umsatzsteigerung 726.
 — — Stundenwerte 695.
 — — Tageswerte 694.
 — — Terminologisches 677.
 — — Einfluß der Umgebung auf die 702.
 — — Verdunstung 701.
 — — Verteilung auf Haut und Atmung 696.
 — — Wärmeausfuhr und Wasserausfuhr 697.
 — — und Wärmehaushalt 699.
 — — wärmeregulatorische Funktion 713.
 — — und Wasserausfuhr durch Niere und Darm 745.
 — — Rückwirkung auf den Wasserhaushalt 730, 731.
 — — und Wasserhaushalt beim Erwachsenen 740.
 — — Wesen der 714.
 Wasserbilanz 733.
 Wasserhaushalt und extrarenale Wasserausscheidung beim Erwachsenen 740.
 Wasserhaushaltsstörungen, Einfluß der Wasserzufuhr 741.
 Wasser- und Mineralstoffwechsel bei Fettleibigen 33.
 Wassermannsche Reaktion in den ersten Lebenstagen 250.
 Wasserstoffionenkonzentrationserniedrigung bei Tetanie 870.
 Wasserversuch, Verhalten der extrarenalen Wasserausscheidung beim 736.
 Wasserwechsel durch die Schleimhäute der Atemwege 694.
 Weischädel, angeborener, bei Rachitis 821, 822.
 Wetter als Krankheitsfaktor 277.
 — und Wetterveränderungen 277.
 Wetterumschläge und Asthma bronchiale 310.
 — und Tetanie 309.
 Witterungsneurose 314.
 Wucherungstendenz des Fettgewebes 43.
 Wurzelgemüse, inulinhaltige, bei Diabetes 82.
 Zähne und Rachitis 908.
 Zahnhyoplasien 824.
 Zellatmung und Elektrolyte bei Tetanie 877, 878.
 Zentra des Gefäßsystems im Thalamus 172.
 Zentralregulation des Stoffwechsels 40, 42.
 Zirbeltumoren und Fettsucht 43.
 Zucker, antitetanogene Wirkung 888.
 Zuckeranhydride, intermediäre Verwertung der 68.
 Zuckerkrankheit, Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate 56ff.
 — Insulin bei 81.
 — d-Sorbit bei 83.
 d-Zuckersäure 90.
 Zuntz-Geppertscher Respirometer 24.
 Zwischenhirn 19.
 Zyklone 285.
 — ocludierte 295.
 Zyklonenrückseite, Krankheitsfälle auf der 287.
 Zyklonenvorderseite, Krankheitsfälle auf der 294.
 Zyklonopathie und Zyklonose 314.

Inhalt der Bände 26—36.

Ein Generalregister der ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Abels, Hans (Wien). Die Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut	26	733—773
Anitschkow, N. [Leningrad (Petersburg)]. Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose	28	1—46
Aoki, Yoshio s. Renjiro Kaneko.		
Aschoff, L. (Freiburg i. Br.). Das reticulo-endotheliale System	26	1—118
Baer, Gustav (München). Der Standpunkt des Internen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose	28	430—455
Beck, Alfred (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren	30	150—220
Bernhardt, Hermann (Berlin). Zum Problem der Fettleibigkeit. Zugleich ein Beitrag zur Frage des sog. Grundumsatzes	36	1—55
Blum, Robert (Augsburg). Das Krankheitsbild der genuinen Hypertension. (Die Blutdruckkrankheit.) Neuere Anschauungen und Erkenntnisse	35	255—285
Boeckelman, A. J. (Utrecht). Das Ösophagogramm des normalen Herzens	36	91—125
Boenheim, Curt (Berlin). Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten	28	598—637
Boer, S. de (Amsterdam). Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmäßigen Herzschlages	29	391—518
Brunner, Alfred (München). Anzeigen und Ergebnisse der operativen Behandlung der Lungentuberkulose	28	390—429
Bruns, O. (Königsberg). Herzgröße und Muskelarbeit	34	201—219
Bürger, Max (Kiel). Der Cholesterinhaushalt beim Menschen	34	583—701
Burghard, Erich (Berlin-Charlottenburg). Die Darminvagination im Kindesalter	34	220—242
Caronia, G. (Rom). Ätiologie und Prophylaxe der Masern	32	119—214
Creveld, S. van s. I. Snapper.		
Demuth, Fritz (Berlin). Zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter	29	90—151
Dollinger, A. (Berlin). Geburtstrauma und Zentralnervensystem	31	373—455
Domagk, G. (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung	28	47—91
— (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen	33	1—62
Doxiades, L. (Berlin). Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter	35	98—168
Duken, J. und Runhilt von den Steinen (Jena). Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter	34	457—566
Ebstein, Erich (Leipzig). Die Entwicklung der klinischen Thermometrie	33	407—503
Eckstein, A. (Düsseldorf). Die encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter	32	531—591
— (Düsseldorf). Encephalitis im Kindesalter	36	493—662
Eskuchen, Karl (Zwickau i. Sa.). Die Zisternenpunktion	34	243—301
Freudenberg, E. (Marburg). Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings	28	580—597
Gantenberg, Robert (Münster i. W.). Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht	36	325—406

	Band	Seite
Gerlach, Friedrich (Hannover). Das Gallensteinpathogeneseproblem	30	221—303
Gigon, Alfred (Basel). Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung	30	85—149
Glanzmann, E. (Bern). Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder	29	65—89
Goebel, F. (Halle). Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen	36	126—152
Gottschalk, Alfred (Stettin). Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit	36	56—90
Gröer, Fr. v. und Fr. Redlich (Lemberg). Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe	30	506—535
Gutzeit, Kurt (Breslau). Die Gastroskopie im Rahmen der klinischen Magendiagnostik	35	1—97
György, P. (Heidelberg). Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie	36	752—966
Haberlandt, L. (Innsbruck). Untersuchungen über das Wesen des Herzschlages	26	512—576
Habs, Horst (Kiel). Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland	34	567—582
Hartwich, Adolf (Halle). Über die chirurgische Behandlung der „Nephritis“	26	207—247
Heller, H. (Berlin). Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen	36	663—751
Helmreich, Egon (Wien). Der Grundumsatz im Kindesalter	35	604—637
Hirsch, S. (Frankfurt a. M.). Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters	32	215—266
Hoff, Ferdinand (Erlangen). Blut und vegetative Regulation	33	195—265
Homann, Ernst (Erlangen). Lungenkrebs und Lungensarkom	35	206—285
Isaac, S. (Frankfurt a. M.). Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose	27	423—505
Kahn, Herbert (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebserkrankten Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen	27	365—422
Kämmerer, Hugo (München). Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen	32	373—424
Kaneko, Renjiro und Yoshio Aoki (Fukuoka, Japan). Über die Encephalitis epidemica in Japan	34	342—456
Katz, Georg und Max Leffkowitz (Berlin). Die Blutkörperchensenkung. Mit einem Vorwort von Professor Dr. W. Zinn	33	266—392
Kinkel, W. M. s. O. v. Vershuer.		
Kisch, Franz (Marienbad) und Heinrich Schwarz (Wien). Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung	27	169—244
Klinge, Fritz (Leipzig). Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Krebsforschung	29	152—212
Klopstock, Alfred (Heidelberg). Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis	28	211—263
Knipping, H. W. (Hamburg). Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung	31	1—34
Koenigsberger, Ernst (Berlin). Angina und Anginose im Kindesalter	35	169—205
Kowitz, Hans Ludwig (Hamburg-Eppendorf). Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung	27	307—364
Kruhen, C. (Münster i. W.). Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie	36	407—493
Kühl, G. (Würzburg). Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes	34	302—341
Kühn, Richard (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. II. Gallenbildung, Gallenabsonderung und ihre Abhängigkeit von Medikamenten. (Kritisches Referat über experimentelle Arbeiten.)	33	174—194
Kylin, E. (Jönköping, Schweden). Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen Glomerulonephritis	36	153—240
Lampe, W. s. Seyderhelm.		
Lauda, E. (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik	34	1—110

	Band	Seite
Lauda, E. und A. Luger (Wien). Klinik und Ätiologie der herpetischen Manifestationen (Herpes simplex)	30	377—505
Lebermann, Ferdinand (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	35	465—518
Leffkowitz, Max (Berlin) s. Georg Katz.		
Lehndorff, H. und H. Mautner (Wien). Die Coeliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters	31	456—593
Levine, Philip (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen	34	111—153
Lewin, Carl (Berlin). Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung	35	286—354
Luger, Alfred und Ernst Silberstern (Wien). Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
Luger, A. s. Lauda.		
Mandelstamm, Moritz und Samuel Reinberg (Leningrad). Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen	34	154—200
Mautner, H. (Wien) s. H. Lehndorff.		
Mayerhofer, E. (Zagreb). Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929.	36	241—271
Meyer-Bisch, Robert (Göttingen). Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus	32	267—312
Nonnenbruch, W. (Würzburg). Über Diurese	26	119—206
Oehme, Curt (Bonn a. Rh.). Grundzüge der Ödempathogenese, mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt	30	1—84
Opitz, Hans (Berlin). Über Hämophilie	29	628—685
Peiper, Albrecht (Berlin). Die Hirntätigkeit des Säuglings	33	504—605
Petrén, Karl (Lund, Schweden). Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle	28	92—210
Pick, Ludwig (Berlin). Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz)	29	519—627
Priesel, Richard und Richard Wagner (Wien). Die Pathologie und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit	30	536—730
Rach, Egon (Wien). Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen	32	464—530
Redlich, Fr. s. Gröer.		
Reinberg, Samuel s. Moritz Mandelstamm.		
Reis, V. van der (Greifswald). Die Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung	27	77—168
Rosenthal, Felix (Breslau). Die Bedeutung der Leberexstirpation für Pathophysiologie und Klinik	33	63—142
Rudder, B. de (Würzburg). Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (Masern, Scharlach und Diphtherie)	32	313—372
— (Würzburg). Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren	36	273—324
Runge, Werner (Kiel). Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems	26	351—511
Sahli, H. (Bern). Die Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung	27	1—76
Schade, H. (Kiel). Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung	32	425—463
Schiff, Erwin (Berlin). Das Exsiccoseproblem	35	519—603
Schlesinger, Eugen (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes	28	456—579
Schwartz, Ph. (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Untersuchungen	31	165—372
Schwarz, Heinrich (Wien) s. Kisch.		
Secher, Knud (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysinserum Möllgaard	29	213—390
Seyderhelm, R. und W. Lampe (Göttingen). Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung	27	245—306

	Band	Seite
Silberstern, Ernst s. Luger, Alfred und Ernst Silberstern. Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magenarmtrakte	35	355—428
Singer, S. (Wien). Die Bronchographie.	35	429—464
Simmel, Hans (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz	27	506—545
Simon, Hans (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreasfunktionsprüfung	32	83—118
Snapper, I. und S. van Creveld (Amsterdam). Über okkulte Blutungen	32	1—45
Staub, H. (Basel). Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus . .	31	121—164
Steinen, Runhilt von den s. J. Duken.		
Stertenbrink, Aloys (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. I. Kritische Zusammenstellung über die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der Typhus- und Paratyphusbacillienstuhlausscheider	33	143—173
Storch, Alfred (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie	26	774—825
Teschendorf, Werner (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölffingerdarm im Röntgenbilde	29	1—64
Thiel, Karl (Königsberg i. Pr.). Die direkte Herzmassage und ihr Einfluß auf den Kreislauf	33	393—406
Verschuier, O. v. (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen	31	35—120
Wagner, Richard s. Priesel.		
Waterman, N. (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms	30	304—376
Weil, Alfred (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle . . .	28	371—389
Wernstedt, Wilhelm (Stockholm). Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden (1911—1913) . .	26	248—350
Westergren, Alf (Stockholm). Die Senkungsreaktion. Allgemein-klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose	26	577—732
Wimberger, Hans (Wien). Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter	28	264—370
Wollenberg, Hans Werner (Berlin). Die historische Entwicklung der Monocytenfrage	28	638—656
Ziegler, Kurt (Freiburg i. Br.). Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die Hodgkinsche Krankheit	32	46—82
Zinn, W. (Berlin) s. Georg Katz.		
Zipperlen, V. s. O. v. Verschuier.		

II. Sachverzeichnis.

Abdomen, großes, s. Coeliakie.		
Abführmittel:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
— Typhus- und Paratyphusbacillenausscheider s. d.		
Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen des Säuglings (E. Freudenberg, Marburg)	28	580—597
Adrenalin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192
— Insulin s. d.		
Adrenalinmydriasis:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Adynamie s. Coeliakie.		
Agglutination s. Blutgruppen.		
Agone:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Akinetisch-hypertonisches Syndrom s. Extrapiramidales motorisches System.		

	Band	Seite
Alkalireserve:		
— Blutbild s. d.		
Alkohol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185—186
Alkoholvergiftung , chronische s. Cholesterinhaushalt.		
Allergie begriff, Der — Pirquets und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
Aloinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.)	32	215—266
Alternans s. Herzschlag.		
Aminosäuren:		
—-Abbau, Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	116—121
Amyloid und seine Entstehung (G. Domagk, Münster).	28	47—91
Anämien:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— perniziöse s. Milzhämolyse.		
Anaphylaxie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— experimentelle s. Allergische Erkrankungen.		
Angina und Anginosen im Kindesalter (Ernst Koenigsberger, Berlin) .	35	169—205
Anthropologische Untersuchungen über Blutgruppen s. Blutgruppen.		
Antipyretica:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183
Aorta , Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Arrhythmia cordis s. Herzschlag.		
Arsenpräparate , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhl- ausscheider.		
Arteriosklerose:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Altern und Krankheit s. d.		
Arthritiden:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Asthma bronchiale:		
— — Allergische Erkrankungen s. d.		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Atembewegungen beim Kind, Besonderheiten der (Egon Rach, Wien)	32	471—473
Atemferngeräusche beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Atherosklerose , Wesen und Entstehung (N. Anitschkow, Leningrad [Petersburg])	28	1—46
Athetose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Atmosphärische Unstetigkeitsschichten und Luftkörperwechsel als Krank- heitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Atophan:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Atropin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	260
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	193
Augenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Coeliakie s. d.		
Augenheilkunde s. Cholesterinhaushalt.		
Augensymptome s. Encephalitis epidemica.		
Auskultation s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Auswurf s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Avitaminosen s. Coeliakie.		
Babinskisches Phänomen im Kindesalter s. Geburtstrauma.		
Balneologie:		
— Thermometrie s. d.		
Bauchhöhle , Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Bauchspeicheldrüse s. Grundumsatz.		

	Band	Seite
Benzidinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Bestrahlung, Blutkörperchensenkung und (Georg Katz und Max Leffkowitz)	33	333—336
Bewußtsein des Neugeborenen s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Bilirubin:		
— Entstehung in der Milz (E. Lauda, Wien)	34	57—66
Bleivergiftung:		
— Klinik der, als Grundlage ihrer Begutachtung (Carl Lewin, Berlin)	35	286—354
Blut:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesterinspiegel des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
— Gerinnungskomponenten des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
— Komplementgehalt des, beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Suspensionsstabilität, s. Senkungsreaktion.		
— transfundiertes, Schicksal und Wirkung (G. Kühl, Würzburg) . .	34	302—341
— Vegetative Regulation (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
Blutbestandteile, klinische Bedeutung ihrer Schwankungen (Alfred Gigon, Basel)	30	85—149
Blutbild:		
— Alkalireserve, Fieberbewegung bei Malaria und, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetesacidose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
— Hautreize und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
— Natrium bicarbonicum-Alkalose und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . .	33	238—244
— parasympathicotonisches und sympathicotonisches (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	255—258
— Pharmakologische Einflüsse (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
— Salmiakacidose, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . .	33	233—238
— Säurevergiftung, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . .	33	229—232
— Spontanschwankungen, Einfluß der Gefäßweite (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	210—214
— Tetanie s. d.		
— Widalsche Krise und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Blutbildende Organe, pharmakologische Einflüsse auf (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
Blutbildungsstätten und vegetatives Nervensystem (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	207—210
Blutdruck, Blutholesterinspiegel und s. Cholesterinhaushalt.		
Blutdruckkrankheit s. Hypertension.		
Blutfarbstoffderivate im Stuhl, Eigenschaften der (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Blutgruppen:		
— menschliche, und individuelle Blutdifferenzen (Philip Levine, New York)	34	111—153
— Untersuchung, forensische Anwendung der s. Blutgruppen, menschliche		
Blutkörperchensenkung (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin) . .	33	266—392
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Blutkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen)	27	245—306
Bluttransfusion:		
— Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York)	34	141—146
— und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel)	30	150—220
— s. Coeliakie.		
Blutungen, intrakranielle Neugeborener s. Geburtstrauma.		
— okkulte (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	1—45

	Band	Seite
Blutuntersuchung:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Blutzuckerspiegel:		
— Leber als Regulator des (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—89
Bolus alba:		
— — Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Bronchialdrüsenschwellung , syphilitische, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchialdrüsentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— stenosierende, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchiektasie:		
— Krankheitsbild der, im Kindesalter (J. Duken und Runhilt von den Steinen, Jena)	34	457—566
Bronchiektasien im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchitis capillaris im Säuglingsalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchographie (S. Singer, Wien)	35	429—464
Brustdrüsen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43—44
Brusthöhle , Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Calciumtherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Capillarektasien s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Capillaren:		
— Quellungsphysiologie s. d.		
Carcinom:		
— Chemotherapie (N. Waterman, Amsterdam)	30	304—376
— Krebsforschung s. d.		
— Röntgenbestrahlung und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
— Tumoren s. d.		
Cerebrospinalflüssigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Chemotherapie s. Carcinom.		
Chinin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Chirurgie s. Blutkörperchensenkung		
Chloroform , interne Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Cholesterin:		
— Chemie des s. Cholesterinhaushalt.		
— pharmakologische Bedeutung s. Cholesterinhaushalt.		
— Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten (Max Bürger, Kiel)	34	689—690
Cholesterinhaushalt beim Menschen (Max Bürger, Kiel)	34	583—701
Cholesterinspiegel des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
Cholesterinurie s. Cholesterinhaushalt.		
Choleval:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Chorea s. Extrapyramidales motorisches System.		
Coeliakie (H. Lehndorff und H. Mautner, Wien)	31	456—593
Cyanose s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Darm:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	27—30
Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung (V. van der Reis, Greifswald)	27	77—168
Darminvagination im Kindesalter (Erich Burghard, Berlin-Charlottenburg)	34	220—242
Delirium tremens s. Cholesterinhaushalt.		
Desensibilisierung:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Dextrokardie (Moritz Mandelstamm und Samuel Reinberg, Leningrad)	34	154—200

	Band	Seite
Diabetes s. a. Zuckerkrankheit.		
Diabetes mellitus:		
— — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petrón, Lund [Schweden])	28	92—210
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Cholesterinhaushalt s. d.		
— — im Kindesalter, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— — Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei (Robert Meyer-Bisch, Göttingen)	32	267—312
Diabetesacidose:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
Diät s. Coeliakie.		
Diathermiebehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Diathese, allergische, s. Allergische Erkrankungen.		
Dicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Diphtherie:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Diurese (W. Nonnenbruch, Würzburg)	26	119—206
Dreitagefieberexanthem, kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Drillinge s. Zwillingsforschung.		
Duodenalsaft, Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Duodenalsondierung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Duodenum, Röntgenuntersuchung s. Zwölffingerdarm.		
Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut (Hans Abels, Wien)	26	733—773
Dyspnoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
Eigenbluttherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Eisenstoffwechsel:		
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
Eklampsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Elektrokardiographie s. Dextrokardie.		
Empfänglichkeit:		
— Durchseuchungsproblem s. d.		
Emphysem, mediastinales, im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Encephalitis epidemica in Japan (Renjiro Kaneko und Yoshio Aoki, Fukuoka [Japan])	34	342—456
Encephalitis im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
Encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
Endokrine Drüsen:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191—192
Endothorakale raumverdrängende Gebilde s. Röntgendiagnostik.		
Enterale Infekte s. Coeliakie.		
Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Entzündungen:		
— akute, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Entzündungsödeme s. Ödementstehung.		
Ephedrin:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Epilepsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
Epituberkulöse Infiltration der kindlichen Lunge s. Röntgendiagnostik.		
Erbrechen s. Encephalitis epidemica.		
Ergosterin s. Cholesterinhaushalt.		

	Band	Seite
Ernährung:		
— einseitige, Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	243
Ernährungsstörungen im Säuglingsalter, Acidoseproblem bei s. Acidoseproblem.		
Ersatzkohlenhydrate , Die Bedeutung der — für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
Erythrocyten:		
— Milzhämolyse s. d.		
— Senkungsgeschwindigkeit s. Senkungsreaktion.		
Erythrocytenresistenz , osmotische, und ihre Prüfung (Hans Simmel, Jena)	27	506—545
Erythrophagocytose in der Milz s. Milzhämolyse.		
Erziehung s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Exanthema subitum (criticum) der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Exsiccososeproblem (Erwin Schiff, Berlin)	35	519—603
Extrapiramidales motorisches System und seine Erkrankungen (Werner Runge, Kiel)	26	351—511
Extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Extrasystolen s. Herzschlag.		
Facies coeliaca s. Coeliakie.		
Faeces (s. auch Stuhl):		
— Blutungen, okkulte s. d.		
— Coeliakie s. d.		
Farbreaktionen des Cholesterins s. Cholesterinhaushalt.		
Farbstoffe:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung s. Blutmengenbestimmung.		
Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland (Horst Habs, Kiel)	34	567—582
Fettleibigkeit , Problem der — (Hermann Bernhardt, Berlin)	36	1—55
Fettsucht:		
— endokrine; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der — und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Fieber:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Fieber s. Grundumsatz.		
Fieberlehre s. Thermometrie.		
Finger s. Trommelschlegelfinger.		
Flimmern des Herzens s. Herzschlag.		
Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis (Alfred Klopstock, Heidelberg)	28	211—263
Forensische Bedeutung des intrakraniellen Geburtstraumas (A. Dollinger, Berlin)	31	431
Formaldehydpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Fremdkörper s. Luftwege.		
Fremdkörperpneumonie im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Früchte , unreife s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gähnen bei Frühgeburten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Galle:		
— Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
— Gallensäuren und Gallenabsonderung (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	180—182
Gallenabsonderung:		
— Nervensystem und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
Gallenbildung:		
— Theorien der (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	178—180
Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	125—138
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
Gallensekretion:		
— Medikamente und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—186
Gallensteinleiden:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		

	Band	Seite
Gallensteinpathogenese problem (Friedrich Gerlach, Hannover)	30	221—303
Gallentreibende Mittel , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillens- stuhlausscheider.		
Gallenwegserkrankungen: — Blutkörperchensenkung s. d.		
Gastroskopie: — im Rahmen der klinischen Magen-Diagnostik (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Gaswechsel s. Insulin.		
Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Gauchersche Krankheit und ähnliche Affektionen (lipoidzellige Spleno- megalie vom Typus Niemann und diabetische Lipoidzellenhyper- plasie der Milz) (Ludwig Pick, Berlin)	29	519—627
Geburtshilfe s. Blutkörperchensenkung.		
Geburtstrauma s. Neugeborene.		
— Zentralnervensystem und (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
— Zentralnervensystem und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
Gedächtnis s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gefäße: — Coeliakie s. d. — Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Gehirn: — Geburtstrauma s. d. — Sklerosen des kindlichen s. Geburtstrauma. — Ventrikel, encephalographische Darstellung im Kindesalter (A. Eck- stein, Düsseldorf)	32	531—591
— Ventrikeluntersuchung, Methoden der (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	533—534
Gehörsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gelenktuberkulose: — Blutkörperchensenkung s. d.		
Genitalcarcinom des Weibes s. Blutkörperchensenkung.		
Genitalorgane: — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Düsseldorf)	33	24—27
Gerinnungskomponenten des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
Geruchssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschmackssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschwülste: — bösartige, Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
Gesichtssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gewebsxplantate: — Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	60—61
Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Gewichtskatastrophen s. Coeliakie.		
Ghonscher Herd: — — Röntgendiagnostik s. d.		
Gicht: — Allergische Erkrankungen s. d.		
Glomerulonephritis , Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen — (E. Kylin, Jönköping-Schweden)	36	153—240
Gonorrhöe: — Blutkörperchensenkung s. d.		
Granulom , malignes s. Lymphogranulomatose.		
Gravidität: — Blutkörperchensenkung s. d. — Cholesterinhaushalt s. d.		
Grundumsatz: — s. a. Fettleibigkeit, Fettsucht, Gaswechselbestimmungen, Hyper- thyreosen. — und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg)	31	1—34
— im Kindesalter (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637

	Band	Seite
Guajakprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Gynäkologie s. Blutkörperchensenkung.		
Hämateinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Hämoglobinresistenz nach Splenektomie s. Milzhämolyse.		
Hämolyse:		
— Milzhämolyse s. d.		
Hämophilie (Hans Opitz, Berlin)	29	628—685
Hämoptoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten s. Blutkörperchensenkung.		
Hängelippe , angeborene s. Geburtstrauma.		
Harn:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Harnsäure:		
— -Bildung und -Abbau, Bedeutung der Leber für (Felix Rosenthal, Breslau)	33	110—116
— -Stoffwechsel, Allergische Erkrankungen s. d.		
Harnstoffbildung:		
— Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	103—110
Harnuntersuchung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Haut:		
— Cholesterinausscheidung durch die s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesteringehalt s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Hautallergie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hautfette , Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Hautkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Eosinophilie und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Hautreize:		
— Blutbildveränderungen nach (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Hauttemperatur s. Thermometrie.		
Heilquellen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heilstättenbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heine-Medinsche Krankheit s. Poliomyelitis acuta.		
Hemispasmus , angeborener der Unterlippe s. Geburtstrauma.		
Heredität:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— der Blutgruppenmerkmale s. Blutgruppen.		
Herpetische Manifestationen (Herpes simplex), Klinik und Ätiologie (E. Lauda und A. Luger, Wien)	30	377—505
„Herterbauch“ s. Coeliakie.		
Herz:		
— Coeliakie s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— -Mißbildungen, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
— Das Ösophagogramm des normalen — (A. J. Boekelmann, Utrecht)	36	91—125
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	41—42
Herzarhythmie s. a. Herzschlag.		
Herzflimmern s. Herzschlag.		
Herzgröße:		
— Muskelarbeit und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
Herzhypertrophie , dilatative (O. Bruns, Königsberg)	34	217—218
Herzmassage , direkte, und ihr Einfluß auf den Kreislauf (Karl Thiel, Königsberg i. Pr.)	33	393—406

	Band	Seite
Herzschlag , unregelmäßiger, physiologische Grundlage und Klinik (S. de Boer, Amsterdam)	29	391—518
— Untersuchungen über sein Wesen (L. Haberlandt, Innsbruck)	26	512—576
Herzschlagvolumen und Methodik seiner Bestimmung (Franz Kisch, Marienbad, und Heinrich Schwarz, Wien)	27	169—244
Heufieber:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hexal:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hilusdrüsen , Verkäsung intrapulmonaler s. Röntgendiagnostik.		
Hirntätigkeit des Säuglings (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
Hoden s. Genitalorgane.		
Hodgkinsche Krankheit s. Lymphogranulomatose.		
Hormonal , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hormone:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261
Hunger s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Husten s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hydrocephalus:		
— Geburtstrauma s. d.		
— internus bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	351—354
— internus, Encephalographie s. d.		
Hypercholesterinämie:		
— diabetische s. Cholesterinhaushalt.		
— Nebennieren und s. Cholesterinhaushalt.		
— nephrotische, Genese der s. Cholesterinhaushalt.		
Hyperglykämien , Ausbleiben zentraler und peripherer, beim entleberten Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	95—96
Hyperkinetisch-dystonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Hypertension:		
— Krankheitsbild der genuinen [Blutdruckkrankheit] (Robert Blum, Augsburg)	35	255—285
Hyperthyreosen , Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der — (Robert Gantenberg, Münster, i. W.)	36	325—406
Hypophyse s. Grundumsatz.		
Idioten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Ikterus:		
— hämolytischer; Blutkörperchensenkung s. d.		
— — s. Milzhämolyse.		
— Neugeborene s. Geburtstrauma.		
Immobilisation s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Infantilismus , Herters intestinaler s. Coeliakie.		
— pankreatischer s. Coeliakie.		
Infektionen:		
— Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende — (F. Goebel, Halle)	36	126—152
— Leukocyten s. d.		
— Milz und s. Milzhämolyse.		
Infektionserreger:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Infektionskrankheiten:		
— akute; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— chronische; Blutkörperchensenkung s. d.		
— nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Innere Sekretion:		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
Innersekretorische Organe , Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44—47

	Band	Seite
Insulin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191
— peripherer Angriffspunkt des, nach Untersuchungen am leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	100—102
— und sein Wirkungsmechanismus (H. Staub, Basel)	31	121—164
Insulinbehandlung des Diabetes mellitus s. Diabetes mellitus.		
Intelligenz s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Intradermoreaktion nach De Villa s. Masern.		
Ischias:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Isoagglutination s. Blutgruppen.		
Jodkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Jodpräparate , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Kardiovasculäres System:		
— Konstitutionelle Schwäche des, im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Keimdrüsen s. Grundumsatz.		
Kerniges Symptom s. Encephalitis epidemica.		
Kernschwund, infantiler s. Geburtstrauma.		
Keuchhustenlunge s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— s. Röntgendiagnostik.		
Kindelähmung s. Poliomyelitis acuta.		
Kindertuberkulose , Die Beeinflussung der — durch hinzutretende Infektionen (F. Goebel, Halle)	36	126—152
Kindesalter:		
— Angina und Anginosen (E. Koenigsberger, Berlin)	35	169—205
— Diabetes mellitus im, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— Encephalitis im — (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
— Encephalographische Darstellung der Ventrikel s. d.		
— Grundumsatz (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovasculären Systems (L. Doxiades)	35	98—168
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
— Wachstum im (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Kleinhirn s. Geburtstrauma.		
Klimakterium:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knochen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Knochenmark:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Tätigkeit, Milz und s. Milzhämolyse.		
Knochensystem s. Coeliakie.		
Knochentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knorpel:		
— Rippenknorpel s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Kohlenhydrate s. a. Ersatzkohlenhydrate und Zuckerkrankheit.		
Kohlenhydratstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
Komplementgehalt des Blutes beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
Konstitution:		
— Coeliakie s. d.		
— Herzgröße s. d.		
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovasculären Systems im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Kopfschmerz:		
— Encephalitis epidemica s. d.		

	Band	Seite
Koprosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Kreatinstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121
Krebs:		
— Carcinom s. d.		
— Tumoren s. d.		
Krebsentwicklung s. Altern und Krankheit.		
Krebsforschung , experimentelle (Fritz Klinge, Leipzig)	29	152—212
Kreislauf:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Herzmassage s. d.		
Kriegslymphocystose (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244
Kupferpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Lage- und Bewegungssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Lähmungen:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Leber:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	30—33
Lebererkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Leberexstirpation , Bedeutung der, für Pathophysiologie und Klinik (Felix Rosenthal, Breslau)	33	63—142
Leberfunktion s. Encephalitis epidemica.		
Leberfunktionsstörungen und ihre klinische Diagnose (S. Isaac, Frankfurt a. M.)	27	423—505
Lepra:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Leukoeyten:		
— Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	221—225
— Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei Diabetes s. Gauchersche Krankheit.		
Lipoidzellige Splenohepatomegalie vom Typus Niemann s. Gauchersche Krankheit.		
Liquor cerebrospinalis bei intrakraniellen Hämorrhagien (A. Dollinger, Berlin)	31	420—423
— — s. Encephalitis epidemica.		
Littlesche Krankheit s. Geburtstrauma.		
Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Luftwege:		
— Fremdkörper beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Lungen:		
— Miliartuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Lungenabszesse im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenerkrankungen , Röntgendiagnostik der kindlichen (Egon Rach, Wien)	32	464—530
Lungengangrän im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenkrebs und Lungen Sarkom (Ernst Homann, Erlangen)	35	206—285
Lungentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— operative Behandlung. Anzeigen und Ergebnisse (Alfred Brunner, München)	28	390—429
— operative Behandlung, Standpunkt des Internen (Gustav Baer, München)	28	430—455
Lymphdrüsen s. Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) .	33	19—24

	Band	Seite
Lymphogranulomatose:		
— (Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.)	32	46—82
— Klinik der —, mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Magen s. Coeliakie.		
Magencarcinom:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Magendarmtrakt, Spirochäten im menschlichen und tierischen (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
Magendiagnostik, Gastroskopie im Rahmen der klinischen (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Magenkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Magenuntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Malachitgrünprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Malaria:		
— Blutbild, Alkalireserve und Fieberbewegung bei, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Marasmus senilis s. Altern und Krankheit.		
Masern:		
— Ätiologie und Prophylaxe der (G. Caronia, Rom)	32	119—214
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Masernprophylaxe, gegenwärtiger Stand der biologischen (Fr. v. Gröer und Friedr. Redlich, Lemberg)	30	506—535
Massage:		
— Herz- s. d.		
Mastdarm:		
— Thermometrie s. d.		
Maximalthermometer s. Thermometrie.		
Mediastinaltumoren im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinitis inferior beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinum:		
— Emphysem s. d.		
Medulla oblongata s. Geburtstrauma.		
Meningitis:		
— epidemica s. Encephalographie.		
— purulenta s. Encephalographie.		
— tuberculosa s. Encephalographie.		
Menthol:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Methylenblau:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Mienenspiel des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Migräne:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Mikrocephalie s. Geburtstrauma.		
Milchverdauung im Säuglingsalter, ihre Physiologie und pathologische Physiologie (Fritz Demuth, Berlin)	29	90—151
Miliartuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Milz:		
— Eisenstoffwechsel und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Gallenfarbstoffbildung und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
— Infektionen und s. Milzhämolyse.		
— Lipoidzellenhyperplasie, diabetische, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
Milzhämolyse, Problem der (E. Lauda, Wien)	34	1—110
Milzhämolysine s. Milzhämolyse.		
Mineralstoffwechsel:		
— Diabetes mellitus s. d.		

	Band	Seite
Mineralwässer:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186—188
Mißbildungen des Gehirns s. Geburtstrauma.		
Mißgeburten , großhirnlose s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Monoocytenfrage und ihre historische Entwicklung (Hans Werner Wollenberg, Berlin)	28	638—656
Morbus Biermer , Milz als hämolytisches Organ bei s. Milzhämolyse.		
Morphinismus:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Mundschleimhaut s. Coeliakie.		
Muskelarbeit:		
— Herzgröße und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
Muskelatrophie, progressive (A. Dollinger, Berlin)	31	444—445
Muskelglykogen , Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau) . .	33	90—93
Muskeltonus s. Encephalitis epidemica.		
Muskulatur:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	42—43
Myatonia congenita s. Geburtstrauma.		
Myorhythmische Zuckungen s. Extrapyramidales motorisches System.		
Nackensteifigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Nahrungsmittelidiosynkrasien s. Allergische Erkrankungen.		
Nahrungswirkung , Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen —, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Natrium bicarbonicum:		
— — -Alkalose, experimentelle, Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
Natrium salicylicum:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—183
Nebennieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Neosalvarsan:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Nephritis:		
— s. a. Glomerulonephritis.		
— chirurgische Behandlung der (Adolf Hartwich, Halle)	26	207—247
Nephritiden , Blutcholesteringehalt bei s. Cholesterinhaushalt.		
Nephrosen , Blutcholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Nerven:		
— periphere, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
Nervensystem:		
— Gallenabsonderung und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
— vegetatives, Blutbildungsstätten und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	207—210
— vegetatives s. Encephalitis epidemica.		
Nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Neugeborene:		
— Geburtstrauma s. d.; s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Neurologie s. Blutkörperchensenkung.		
Neuropathie s. Coeliakie.		
Neuro- und Psychopathie s. Geburtstrauma.		
Nieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	33—41
Nierenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
— Ödementstehung s. d.		
Nierenfunktionsprüfungen (Ferdinand Lebermann, Würzburg)	35	465—518
Nierensklerosen , Cholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		

	Band	Seite
Ödem:		
— Coeliakie s. d.		
— Quinckesches s. Allergische Erkrankungen.		
Ödementstehung, Quellungsphysiologie und (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Ödempathogenese und ihre Grundzüge mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten (Curt Oehme, Bonn a. Rh.)	30	1—84
Olivensäure:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
Ösophagogramm des normalen Herzens (A. J. Boekelman, Utrecht)	36	91—125
Osteoporose s. Coeliakie.		
Ovarien s. Genitalorgane.		
Ovocal, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Pädiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Pankreas s. Coeliakie.		
Pankreasdiabetes:		
— Leber bei (Felix Rosenthal, Breslau)	33	96—100
Pankreasfunktionsprüfung, Ergebnisse und Methoden der (Hans Simon, Berlin)	32	83—118
Pankreatogene Störungen des Cholesterinhaushaltes s. Cholesterinhaushalt.		
Paralysis agitans s. Extrapyramidales motorisches System.		
Parathyreoidin s. Insulin.		
Paratyphusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) . .	33	143—173
Parenterale Infekte s. Coeliakie.		
Parkinsonismus s. Encephalitis epidemica.		
Peribronchitis, schwierige tuberkulöse beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Perkussion s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Pfefferminzöl:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Phenolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Phlorrhizin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Phthisis praecox beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pilocarpin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—260
Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Pituitrin s. Insulin.		
Pleurai		
— Verwachsung und Schrumpfung der s. Röntgendiagnostik	32	481—485
Pleura: Ergüsse bei Kindern s. Röntgendiagnostik.		
Pleuritis:		
— adhaesiva beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pleuropulmonale Schrumpfung s. Röntgendiagnostik.		
Pleuropulmonale Schwartenbildung beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pneumonie:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— lobäre im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Pneumothoraxbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Poliomyelitis acuta, epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm)	26	248—350
Polycythämie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Porencephalie s. Geburtstrauma.		
Pseudoascites s. Coeliakie.		
Pseudobulbärparalyse, infantile s. Geburtstrauma.		
Pseudosklerose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Psychiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Psychopathologie, Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825

	Band	Seite
Pulsuntersuchung s. Sphygmobolometrie.		
Pulsus alternans s. Herzschlag.		
Pyramidonprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Quecksilberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184—185
Quellungsödeme s. Ödementstehung.		
Quellungsphysiologie und Ödementstehung (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Rachitis:		
— Diagnostik, klinisch-radiologische (Hans Wimberger, Wien)	28	264—370
— und Tetanie, Behandlung und Verhütung der — (P. György, Heidelberg)	36	752—966
— Thorax s. d.		
Reflexe:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Hirntätigkeit des Säuglings s. d.		
Resorption:		
— Cholesterin- s. Cholesterinhaushalt.		
Respiratorischer Quotient , Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	93—95
Reticuloendothelialesystem (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	26	1—118
Rhodaminreaktion:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Rippenknicung , skorbutische beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Rippenknorpel , Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Rippenkrümmung , abnorme im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Röntgenbehandlung:		
— Asthma bronchiale s. d.		
— Lymphogranulomatose s. d.		
Röntgenbestrahlungen:		
— Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Röntgendiagnostik:		
— Lungenerkrankungen, kindliche (Egon Rach, Wien)	32	464—530
— Lymphogranulomatose s. d.		
— Zwerchfell als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Röntgenstrahlenwirkung:		
— Theorien über die; Wege der Forschung (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	10—12
Röntgenstrahlenwirkungen:		
— Stellung der pathologischen Anatomie zur Frage der (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	61
Röntgentherapie , Klinik der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der — (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
Röntgenuntersuchung:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— Duodenum s. Zwölffingerdarm.		
— Herzgröße s. d.		
Salicylsäure:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Salmiakacidose , Blutbildveränderungen bei experimenteller (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
Salol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183—184
Salzsäurevergiftung:		
— Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229
Sanocrysinserum Möllgaard , Die Behandlung der Tuberkulose mit (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Satellitesystolen s. Herzschlag.		

	Band	Seite
Säuglinge:		
— Hirntätigkeit (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
— Schwindsucht s. d.		
Säuglingsalter, Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen im s. Acidoseproblem.		
Säuglingsfaeces:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leuko- cyten (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Säurevergiftung:		
— Blutbildveränderungen bei experimenteller schwerer (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
Scharlach:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Schicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Schilddrüse, s. a. Hyperthyreose und Hypothyreosen.		
Schilddrüsenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Schilddrüsenfunktion und die Methoden ihrer Prüfung (Hand Ludwig Kowitz, Hamburg-Eppendorf)	27	307—36
Schlaf s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schlagvolumen des Herzens s. Herzschlagvolumen.		
Schmerzsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schreckreaktion des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schultzesche Schwingungen s. Geburtstrauma.		
Schutzpockenimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Schwachsinnzustände s. Geburtstrauma.		
Schwartenbildung, pleuropulmonale beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Schwindsucht, galoppierende des Säuglings s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsabszesse, Trachealstenose bei hochsitzenden s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsreaktion s. Blutkörperchensenkung; s. Tuberkulose.		
Serodiagnose der Syphilis s. Flockungsreaktionen.		
Serologische Reaktion s. Coeliakie.		
Serumphylaxe s. Masern.		
Seuchen:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Silberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Singultus s. Encephalitis epidemica.		
Situs viscerum inversus s. Dextrokardie.		
Skorbut:		
— Coeliakie s. d.		
— Dysergie als pathogenetischer Faktor (Hans Abels, Wien)	26	733—773
— Kindesalter, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	288—370
— Rippen s. d.		
Skrofulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Spektroskopische Methode zum Nachweis von okkultem Blut in den Faeces (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	23—34
Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung (H. Sahli, Bern)	27	1—76
Spirohäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte (Alfred Luger und Ernst Silberstein, Wien)	35	355—428
— Encephalitis epidemica s. d.		
Spitzentuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Splenektomie:		
— Milzhämolyse s. d.		
Splenohepatomegalie, lipoidzellige, vom Typus Niemann und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
Sputum s. Auswurf.		
„Stäupchen“ s. Geburtstrauma.		
Stauungsödeme s. Ödementstehung.		
Sterblichkeitskurven Neugeborener s. Geburtstrauma.		

	Band	Seite
Stoffwechsel:		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetes mellitus s. d.		
— Eisenstoffwechsel s. d.		
— Kohlenhydrat- nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
— Kreatin- s. d.		
— N-Stoffwechsel nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	102—121
Strahlen s. Bestrahlung.		
Stridor:		
— cerebraler s. Geburtstrauma.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— thymicus infantum s. Röntgendiagnostik.		
Struma substernalis, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
Stuhl, Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Stuhluntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Suspensionsstabilität des Blutes s. Senkungsreaktion.		
Syphilis:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Serodiagnose der s. Flockungsreaktionen.		
Syphilis congenita, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	307—370
Syringomyelie s. Geburtstrauma.		
Tachykardie, paroxysmale s. Herzschlag.		
Tastsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Temperatur s. Coeliakie.		
Temperaturmessungen, vergleichende s. Thermometrie.		
Terpentinöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189—190
Tetanie, Behandlung und Verhütung der Rachitis und — (P. György, Heidelberg)	36	752—966
s. Coeliakie.		
— der Neugeborenen (A. Dollinger, Berlin)	31	447—448
Tetanieerscheinungen:		
— Blutbild, Alkalireserve und, Zusammenhänge zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	249—253
Tetanus neonatorum, „imitierter“ s. Geburtstrauma.		
Thermometrie, Entwicklung der klinischen (Erich Ebstein, Leipzig)	33	407—503
Thorax:		
— asthenicus s. Röntgendiagnostik.		
— pyriformis s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxenge, rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxweichheit, rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thymolkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus-scheider.		
Thymolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Thymolpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus-scheider.		
Thymushyperplasie, Trachealstenose durch s. Röntgendiagnostik.		
Thyroxin s. Insulin.		
Tierkohle:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus-scheider.		
Toluyldiamin s. Milzhämolyse.		
Torsionsdystonie s. Extrapyramidales motorisches System.		
Toxine:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261—262
Trachealstenose:		
— Röntgendiagnostik s. d.		
Traubenzucker:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Traubenzuckerwirkung, Spezifität der, beim leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	89—90

	Band	Seite
Trismus s. Encephalitis epidemica.		
Trommelschlegelfinger s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Tuberkulinkuren:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Tuberkulose:		
— s. a. Kindertuberkulose.		
— Blutkörperchensenkungsreaktion bei (Alf Westergren, Stockholm)	26	577—732
— — (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	347—364
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Tuberkulosebehandlung mit Sanocrysinerum Möllgaard (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Tumoren:		
— Grundumsatz s. d.		
— maligne, ihre Chemie und die chemischen Veränderungen im krebserkrankten Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen (Herbert Kahn, Karlsruhe)	27	365—422
Typhus abdominalis, Cholesterinhaushalt s. d.		
Typhusbacillenstuhlausseider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.)	33	143—173
Typhusschutzimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Überernährungstherapie s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausseider.		
Urämie:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233
Urologie s. Blutkörperchensenkung.		
Urotropin:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausseider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Vaccineprophylaxe nach Sindoni s. Masern.		
Vegetative Regulation des Blutes (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
Verdauungsinsuffizienz, Heubners schwere, jenseits des Säuglingsalters s. Coeliakie.		
Verdauungsorgane s. Encephalitis epidemica.		
Vererbung s. Zwillingforschung.		
Vergiftungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Veterinärmedizin:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Vorhofflimmern s. Herzschlag.		
Wachstum:		
— Coeliakie s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
— des Kindes (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Wärme- und Kältesinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Wärmeregulation, chemische, und Fieberfähigkeit des leberlosen Hundes (Felix Rosenthal, Breslau)	33	123—125
Wasserausscheidung, Die extrarenale — beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Wasserhaushalt s. Coeliakie.		
Wasserstoffwechsel s. Diabetes mellitus.		
Westphal-Strümpells Pseudosklerose s. Extrapiramidales motorisches System.		
Widalsche Krise:		
— — Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Wilsonsche Krankheit s. Extrapiramidales motorisches System.		
Witterung s. Durchseuchungsproblem.		
Wochenbett:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Xerophthalmie s. Coeliakie.		
Yatren, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausseider.		

	Band	Seite
Zentralnervensystem:		
— Geburtstrauma und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
— traumatische Schädigungen durch die Geburt, anatomische Untersuchungen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
Zisternenpunktion (Karl Eskuchen, Zwickau i. Sa.)	34	243—301
Zivilisationssyphilis , Durchseuchungsproblem bei den (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Zuckerkrankheit:		
— Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der — (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
— im Kindesalter s. Diabetes mellitus.		
Zunge s. Coeliakie.		
Zwerchfell:		
— Hochdrängung des, beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbild des, als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Zwillingsforschung , vererbungsbiologische (O. v. Verschuer, Tübingen)	31	35—120
Zwölffingerdarm , Röntgenuntersuchung in gesundem und krankem Zustande (Werner Teschendorf, Erlangen)	29	1—64